

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial)



TESIS DOCTORAL

Importancia y limitaciones de las revisiones sistemáticas en Odontología

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María García Gargallo

Directores

**Elena Figueru Ruiz
David Herrera González**

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía Bucofacial)



TESIS DOCTORAL

Importancia y limitaciones de las revisiones sistemáticas en Odontología

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María García Gargallo

Directores

Elena Figuero Ruiz
David Herrera González

Madrid, 2017

Departamento de Estomatología III

Facultad de Odontología

Universidad Complutense de Madrid



IMPORTANCIA Y LIMITACIONES DE LAS REVISIONES SISTEMÁTICAS EN ODONTOLOGÍA

María García Gargallo

TESIS DOCTORAL

Dirigida por:

Prof. Dra. Dña. Elena Figuero Ruiz

Prof. Dr. D. David Herrera González

A Xavi y mis padres

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer la participación y apoyo demostrado a todas las personas que han formado parte de esta tesis doctoral ya sea de forma directa o indirecta.

En primer lugar, me gustaría dedicar unas palabras a las tres personas que considero más importantes en mi formación académica en el campo de la periodoncia que además tengo el honor de que dos de ellas sean los Directores de la presente Tesis Doctoral y a las que admiro y respeto profundamente:

Prof. David Herrera González,

Como co-director de tesis y guía profesional desde los inicios de mi formación en Odontología. Le agradezco enormemente sus sabios consejos, el haber confiado en mí desde el principio ofreciéndome innumerables oportunidades, su estímulo continuo para conseguir la mejor versión de mí, haciéndome ver fácil lo difícil; además de su dedicación, criterio, paciencia y accesibilidad. Es de valorar lo disponible que se muestra siempre a pesar de sus innumerables responsabilidades. Me ha demostrado con creces que además de ser un excelente profesional es una gran persona. Le estaré eternamente agradecida.

Prof. Elena Figuero,

Como co-directora, profesora, compañera y amiga. Le agradezco los innumerables esfuerzos realizados para ayudarme, su apoyo, confianza y consideración. Me siento muy afortunada de haber tenido una co-directora tan brillante, didáctica y accesible.

Prof. Mariano Sanz

Como referente de excelencia académica a nivel internacional y un ejemplo para sus alumnos. Le agradezco que me haya enseñado, a la vez que demostrado, que el éxito solo se alcanza con trabajo, esfuerzo y dedicación. También que me haya sabido motivar hacia una formación excelente. Pero, sobre todo, le agradezco su confianza en mí como alumna habiéndome dado la oportunidad de aprender rodeada de los mejores y de formar parte de este equipo del que tan orgullosa me siento.

También me gustaría mostrar mi agradecimiento hacia todos los profesores que me han acompañado y guiado durante estos intensos años de formación en Odontología y periodoncia gracias a los cuales hoy soy lo que soy:

A Conchita Martín, como profesora y coautora de una de las revisiones sistemáticas incluidas en la presente tesis doctoral. Le agradezco su cariño, alegría, entrega y ayuda recibida al iniciarme en el mundo de la metodología de investigación.

A todos los profesores que han formado parte de mi formación odontológica de pregrado, especialmente, a los profesores de las asignaturas de periodoncia por su exigencia y entrega a partes iguales.

A todos los profesores del Máster Oficial en Ciencias Odontológicas por haber despertado en mí el interés por la investigación.

A mis profesores y amigos del master de periodoncia con los que he compartido los mejores y peores momentos de mi vida, especialmente a Paula Matesanz e Ignacio Sanz Sánchez, primeros autores de dos de las revisiones sistemáticas incluidas en la presente tesis, por haber compartido con ellos mi inmersión en este apasionante mundo. Eso y mucho más.

No puedo olvidarme del personal de la biblioteca de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid y de la biblioteca de Ciencias de la Salud de la Universidad de Lovaina en Bélgica por su ayuda en la búsqueda de tantas referencias bibliográficas y en la detección de tantos textos completos.

Al mismo tiempo, merecen una especial mención mi familia y amigos:

Mis padres Carmen María y Luis Alfonso por ser tan extraordinarios, por su entrega y apoyo incondicional, por ser un ejemplo de bondad, entrega, trabajo, constancia perseverancia y amor a los demás. Por guiarme en la vida y en la espiritualidad. Por enseñarme la importancia de ser paciente y no rendirme. Por enseñarme que no hay que pedir una carga ligera sino una espalda fuerte. Sin ellos hoy no sería lo que soy y esta tesis no habría sido posible.

Mi hermano Luis, por confiar en mis capacidades más que yo misma y apoyarme siempre.

Mis amigas del alma Silvia, María, Julia y Marisol por darme su apoyo siempre que lo he necesitado y seguir contando conmigo a pesar de mis innumerables ausencias.

Mis amigos Fer, Jaime y Aurora por estar a mi lado en lo bueno y en lo no tan bueno y demostrarme lo que es la verdadera amistad y lo realmente importante en la vida.

Quiero dedicar mis últimas palabras de agradecimiento a Xavi por su amor, apoyo y respeto sin límites. Por demostrarme cada día que es el mejor compañero de vida y amigo que se puede tener. Somos un equipo. Gracias.

PREFACIO

La presente tesis doctoral está basada en los siguientes tres artículos:

Artículo #1: Sanz I., García-Gargallo M., Herrera D., Martin C., Figuero E., Sanz M. (2012) Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 23 (Suppl. 5): 67–79.

Artículo #2: Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martínez, A., Sanz, M., Herrera, D. (2013) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 40: 227-241.

Artículo #3: Figuero, E., Nóbrega, D.F., García-Gargallo, M., Tenuta, L.M.A., Herrera, D., Carvalho, J. (2017) Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* 44 (Suppl. 18): S116-S134.

INDICE DE CONTENIDOS

I. Resumen	1
1. Resumen	1
2. <i>Abstract</i>	3
II. Introducción	9
1. <i>Odontología basada en la Evidencia</i>	9
1.1 Antecedentes y definición	9
1.2 Justificación	10
1.3 Proceso	10
2. <i>Revisiones de la literatura</i>	10
2.1 Justificación. ¿Por qué son necesarias?	10
2.2 Tipos de revisiones de la literatura. Definiciones y comparativa	13
3. <i>Revisiones sistemáticas</i>	19
3.1 Evolución de las revisiones sistemáticas y meta-análisis	19
3.2 Importancia y limitaciones de las revisiones con o sin meta-análisis	21
3.3 Tipos de revisiones sistemáticas	28
3.4 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en una revisión sistemática	29
3.5 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de la propia revisión sistemática	32
3.6 Nuevos conceptos	39
4. <i>Temas relevantes de investigación en Odontología</i>	41
4.1 Manejo integral (simultáneo) de las enfermedades bucales más prevalentes	43
4.2 Manejo de periodontitis	43
4.3 Protocolos para la colocación de implantes dentales	45
III. Justificación	47
IV. Hipótesis	51
V. Objetivos	53
VI. Material y métodos	55
1. <i>Artículos incluidos (tres revisiones sistemáticas con meta-análisis)</i>	55
Artículo #1: Sanz et al. 2012b	57
Artículo #2: Matesanz-Pérez et al. 2013	73
Artículo #3: Figuero et al. 2017	91
2. <i>Herramientas empleadas para su análisis crítico</i>	55

VII. Discusión	113
VIII. Conclusiones	139
IX. Referencias	141
X. Tablas anexas a la discusión	157
Tabla 7	Información general de las tres revisiones incluidas en el presente trabajo 159
Tabla 8	Evaluación de la calidad metodológica de las tres revisiones incluidas en este trabajo a través de la herramienta AMSTAR (Shea et al. 2007) 161
Tabla 9	Evaluación del riesgo de sesgo de las tres revisiones incluidas en este trabajo a través de la herramienta ROBIS (Whiting et al. 2016) 162
Tabla 10	Evaluación de la calidad de presentación de informe de las tres revisiones incluidas en este trabajo según la guía PRISMA (Moher et al. 2009) 163
Tabla 11a	Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011) 164
Tabla 11b	Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011) 165
Tabla 11c	Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #3 (Figuero et al. 2017) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011) 167
XI. Anexos	169
Anexo 1	Guía Prisma: Lista de ítems a incluir a la hora de publicar una revisión sistemática con o sin meta-análisis 171
Anexo 2	Herramienta AMSTAR: Calidad metodológica de revisiones sistemáticas 172
Anexo 3	Herramienta ROBIS: Riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas 173
Anexo 4	GRADE: Calidad de la evidencia y fuerza de recomendación 174
Anexo 5	Información complementaria del Artículo #3 (Figuero et al. 2017)
•	Apéndice S1: Estrategia de búsqueda 177
•	Apéndice S2: Estudios excluidos tras el análisis a texto completo y los principales motivos para la exclusión 179
•	Tabla S1: Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos 184
•	Tabla S2: Evaluación del riesgo de sesgo en series de casos prospectivas 185
•	Tabla S3: Características de los estudios incluidos 186

I. RESUMEN

1. Resumen

Antecedentes. La necesidad de gestionar adecuadamente el conocimiento científico actual y el auge de la Odontología basada en la evidencia han condicionado un crecimiento exponencial del número de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años. A pesar de ser consideradas como una herramienta científica de gran valor, están sujetas a una serie de limitaciones que podrían afectar a la fiabilidad de sus resultados y por lo tanto a su utilidad clínica.

Objetivos. Realizar un análisis crítico del valor real y las limitaciones de las revisiones sistemáticas en Odontología y, especialmente en Periodoncia y en la terapéutica de implantes dentales, analizando cómo puede afectar la cantidad y calidad de los artículos incluidos en tres revisiones sistemáticas presentadas en esta tesis, en sus resultados y, por lo tanto, en su validez, justificación y posterior utilidad clínica.

Material y Métodos. Resultados.

Artículo #1. Se diseñó una revisión sistemática para evaluar cuál era el mejor momento para la colocación de implantes tras la extracción dental, comparando el protocolo de colocación temprana con el de colocación diferida. Se incluyeron ocho artículos procedentes de cuatro investigaciones: un ensayo clínico controlado (ECC), dos estudios de cohortes prospectivas y un estudio retrospectivo de casos y controles. Se observó heterogeneidad clínica entre los estudios, por ello, solo dos se combinaron en el meta-análisis. No se detectó heterogeneidad estadística. Se observó un desequilibrio en el peso relativo de cada par de estudios en la estimación global del efecto para las tres variables evaluadas y los intervalos de confianza fueron amplios. Todos los estudios presentaron mala calidad y alto riesgo de sesgo.

Artículo #2. Se diseñó una revisión para actualizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica. Se incluyeron 56 artículos procedentes de 52 investigaciones: 44 ECC, ocho ensayos

clínicos aleatorizados (ECA) y 27 a boca partida. Tres presentaron más de un grupo test y cuatro, dos grupos control. Se detectó heterogeneidad estadística al combinar los datos de 41 estudios en el meta-análisis. Por ello, en el análisis por tipo de antimicrobiano fue necesario realizar un análisis por subgrupos por tipo de diseño y periodo de seguimiento. El análisis de sensibilidad detectó la influencia de estudios particulares en la heterogeneidad global pero, al eliminarlos del meta-análisis, los resultados no se vieron afectados de forma significativa. Solo dos estudios presentaron bajo riesgo de sesgo. No se detectó sesgo de publicación (test de Egger $p=0,324$).

Artículo #3. Se diseñó una revisión para presentar la evidencia del control mecánico y químico de placa en el manejo simultáneo de caries y gingivitis. Se incluyeron 32 artículos procedentes de 27 investigaciones: 15 ECA, 10 ECC y dos series de casos prospectivos, la mayoría (21/27) de ellos antiguos. Al evaluar múltiples intervenciones se detectaron pocos estudios para cada una de ellas y pocos pudieron incluirse en el meta-análisis (profilaxis: siete y fluoruros: cinco) con algunas comparaciones procedentes de los mismos estudios. Se detectó heterogeneidad clínica y estadística. No se detectó sesgo de publicación (test de Egger $p= 0,879$) y en el análisis de sensibilidad la exclusión de cada uno de los estudios no alteró de forma sustancial los resultados. Los estudios presentan un riesgo de sesgo alto, moderado o incierto.

Conclusiones. El análisis crítico de las tres revisiones sistemáticas pone en duda que sus resultados representen el efecto real de las intervenciones que evalúan y, por tanto, puedan ponerse en práctica sin reservas, debido a importantes limitaciones detectadas fundamentalmente en cuanto a la cantidad, calidad y riesgo de sesgo de los artículos incluidos.

PALABRAS CLAVE: Odontología, revisiones sistemáticas, meta-análisis, sesgo, calidad.

2. Abstract (Resumen en inglés)

Title: Strengths and limitations of systematic reviews in Dentistry.

Introduction

In the last decades, the number of systematic reviews published in Dentistry, and specially in Periodontology and Implant Dentistry, have dramatically increased, mainly due to the clear need to properly manage the vast amount of scientific knowledge available and the extension of the concept of Evidence-Based Dentistry.

Systematic reviews of randomized and homogeneous clinical trials are considered to represent the best level of scientific evidence in order to provide a definitive answer to a research question, thus becoming the basis for making rational clinical decisions.

Despite the value of systematic reviews, they have some limitations that could affect the reliability of their results and, thus, their clinical usefulness. These limitations are mainly related with the quality and risk of bias of primary studies and/or with potential biases that could be introduced during the review process.

In relation to the primary studies, it should be stressed that the quality of the review depends, to a large extent, on the methodological quality and sufficient reporting of primary studies. If the studies included in a systematic review are of poor quality and/or poorly reported, the conclusions will also be poor.

Regarding the review process, it is important to emphasize that, for a systematic review to give definite information, it should meet a minimum standard in terms of quantity and quality of included studies.

In Dentistry, the methodological quality of the studies published, in general terms, is low or cannot be reliably determined by poor quality of reporting. The validity of the results coming from systematic reviews including these studies is questionable, so it is a common finding that they conclude that their results should be interpreted with caution due to the risk of bias of included studies and thus additional well-designed

randomized clinical trials are required in order to come up with a definitive answer for the clinical problem.

It is pertinent, therefore, to perform a critical analysis of the importance and limitations of systematic reviews in Dentistry, since an increasing amount of them are being published, putting aside the design and implementation of good randomized clinical trials, which is exactly what seems to be necessary.

Objectives

To critically appraise the true value and limitations of systematic reviews in Dentistry, and especially in Periodontology and Implant Dentistry, by evaluation how the quantity and quality of the included studies (in three selected systematic reviews) could have affected their results and, therefore, their validity, justification and later clinical utility.

Material & Methods. Results

Study #1. The aim of this systematic review was to evaluate the best timing for placing implants after tooth extraction, by comparing early versus delayed implant placement, and evaluating the hard and/or soft tissue ridge dimensional changes and the outcomes related with implant survival and prosthesis success. A detailed protocol was developed in advance. An online search of the main databases including MEDLINE via Pubmed, EMBASE and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted up to February 2011 and limited to English language. In addition, relevant journals were hand-searched and lists of references were checked for cross-references. The search strategy, study selection and data extraction were performed by two independent reviewers in duplicate, any disagreement was discussed and a third reviewer was consulted when necessary ($\kappa=0.93$ for study selection). Eight papers were included reporting data from four investigations: a randomized clinical trial, two prospective cohort studies and a retrospective case control study. A high heterogeneity among the studies was detected not only with regards to its design and methodology but also to the definitions of the study groups and outcome variables. Only two studies showed similar comparisons and reported the same outcomes and

thus could be included in the meta-analysis. No statistical heterogeneity was detected when combining the studies. As only two studies were available, no further analyses were performed (sensitivity analysis or publication bias). There was an imbalance in the relative weights of each pair of combined studies and the confidence intervals were wide. All studies showed poor quality and high risk of bias. Some of the included studies were supported by private funds.

Study #2. The aim of this systematic review was to update the existing scientific evidence on the efficacy of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. A detailed protocol was developed in advance. An online search of the main databases including MEDLINE via Pubmed, EMBASE (via Ovid) and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted up to July 2011 and limited to English language. In addition, relevant journals were hand-searched and cross-references from relevant papers were also considered. The search strategy, study selection and data extraction were performed by two independent reviewers in duplicate, any disagreement was discussed and a third reviewer was consulted when necessary ($\kappa=0.69$ for study selection). 56 papers were included reporting data from 52 investigations: 44 controlled clinical trials, eight randomized clinical trials, 27 showed a split-mouth design and 41 could be included in the meta-analysis. Three studies showed results for more than one test group and four had two control groups, resulting in multiple comparisons, so the results from these studies might have had more weight in the meta-analysis. When the studies were analyzed depending on the antimicrobial used, there was a high degree of heterogeneity that needed subgrouping by study design and time to follow-up. No publication bias was detected in the main outcome variable ($p=0.324$; Egger's test for changes in probing pocket depth, PPD). The sensitivity analysis detected the influence of particular studies in the overall heterogeneity. As the elimination of these two articles from the meta-analyses did not imply any significant change in the overall weighted mean difference (WMD), it was decided to keep all selected studies. All studies were qualified with a high or moderate risk of bias. Most of the included studies were supported by private funds.

Study #3. The aim of this systematic review was to report the evidence on the mechanical and/or chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries. A detailed protocol was developed in advance. An online search of two electronic databases including MEDLINE via Pubmed, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted up to May 2016 and limited to English language. The search strategy, study selection and data extraction were performed by two independent reviewers in duplicate, any disagreement was discussed and a third reviewer was consulted when necessary ($\kappa=0.41$ for study selection). 32 papers were included reporting data from 27 investigations: 15 randomized clinical trials, 10 controlled clinical trial and two prospective case series, most of them (21/27) published in the seventies and eighties. As multiple interventions regimens were investigated, few papers could be included for each of them. Only seven studies for prophylaxis and five for fluorides were included in the meta-analysis with some comparisons coming from the same studies resulting in a high degree of heterogeneity. A great variety of indices were used leading to a need for further combination in order to interpret results. There was no evidence of publication bias among the studies for the main common outcome (standardized plaque) [$t=-0.16$; 95% confidence interval (-14.18; 12.37); $p=0.879$], and the sensitivity analyses for this outcome showed that the exclusion of a single study did not substantially alter any estimate. The studies showed a high, moderate or unclear risk of bias and most of them were supported by public funds.

Discussion

As part of the present work, the quality assessment and risk of bias of the three included systematic reviews were evaluated by means of the AMSTAR and ROBIS tools. As all three reviews showed important limitations that could have contributed to the incorporation of biases in the different phases of the review process they were judged as having high risk of bias.

At the same time, the GRADE approach resulted in an assessment of the body of evidence as very low for Study #1 and low for Studies #2 and #3, suggesting that the

confidence in the effect estimate should be limited and, thus, the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Conclusions

The critical appraisal of the three systematic reviews calls into question whether their results represent the actual effect of the interventions they are evaluating and can, therefore, be implemented without reservation, due to major limitations detected in terms of quantity, quality and risk of bias of the included studies.

The justification for the statistical combination of data coming from a limited number of studies showing a high risk of bias does not seem reasonable due to the low power of statistical tests in these cases and the lack of validity of the results obtained.

The statistical combination of many studies with clear methodological differences will result in a high heterogeneity that, in many cases, will be difficult to explain from a statistical point of view and, thus, will obscure the interpretation of the results, their validity and clinical utility.

The results from a systematic review with broad goals and a limited number of old studies may not be a reflection of the current reality and thus results from more targeted reviews may be more reliable.

KEY WORDS: Dentistry, systematic review, meta-analysis, bias, quality.

II. INTRODUCCIÓN

1. Odontología basada en la Evidencia (OBE)

1.1 Antecedentes y Definición

El término “Medicina basada en la Evidencia” (MBE) apareció por primera vez en la literatura científica en 1991 y pronto se expandió a otras áreas de las Ciencias de la Salud. En 1995, Richards y Lawrence publicaron el primer artículo titulado “Odontología basada en la Evidencia”. En dicho texto se subraya la importancia de basar las decisiones clínicas en la mejor evidencia disponible ya que esto supone la realización de tratamientos más efectivos y eficientes (Richards y Lawrence 1995). Ese mismo año se publicaron varios artículos en cuyo título aparecían los términos “tratamiento periodontal basado en la evidencia” (McGuire y Newman 1995, Newman y McGuire 1995a, Mellonig y Nevins 1995, Cortellini y Bowers 1995, Newman y McGuire 1995b) lo cual pone de manifiesto la rápida expansión de dicho concepto al campo de la Periodoncia.

En la actualidad, la Asociación Dental Americana (ADA) define el término Odontología basada en la Evidencia (OBE) como “una aproximación al cuidado en salud oral que requiere de la integración de evaluaciones sistemáticas de la evidencia científica clínica más relevante, en relación con la condición oral y médica de los pacientes, y su historia, junto con la experiencia clínica y las necesidades de tratamiento de los pacientes y sus preferencias” (Lund 2003).

Por lo tanto, la OBE (Richards y Lawrence 1995, Rippon et al. 1996) como la MBE (Sackett et al. 1996) tiene tres componentes fundamentales: (i) la mejor evidencia científica disponible, (ii) la experiencia del clínico y (iii) los valores y preferencias del paciente. O lo que es lo mismo, trata de integrar la experiencia clínica con una utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible en cada caso para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes. Este enfoque ayuda a identificar cuáles son las mejores opciones de tratamiento o de diagnóstico para cada necesidad clínica y plantearlas de modo explícito a sus destinatarios.

1.2 Justificación de la OBE

El motivo más importante para practicar OBE es mejorar la calidad de la atención al paciente a través de la identificación y promoción de prácticas que funcionan y eliminando aquellas que no son efectivas o son dañinas. Para ello, es importante que los profesionales de la salud desarrollen competencias en OBE tales como la capacidad de buscar, evaluar críticamente e incorporar la evidencia científica a su práctica diaria (Akobeng 2005). Este tipo de Odontología promueve un pensamiento crítico.

1.3 Proceso

La práctica de OBE involucra cinco pasos fundamentales (Akobeng 2005, Niederman y Richards 2005):

1. Formulación de una pregunta clínica a la que se pueda dar respuesta
2. Encontrar la mejor evidencia científica disponible
3. Evaluación crítica de la evidencia disponible
(validez, importancia y aplicabilidad)
4. Aplicar los resultados en la práctica clínica
5. Evaluar los resultados obtenidos y valorar si es necesario mejorar en alguno de los pasos anteriores

2. Revisiones de la literatura

Los artículos de revisión, así como otras categorías de artículos científicos, constituyen una forma de investigación que utiliza fuentes de información bibliográfica y/o bases de datos electrónicas para obtener resultados de estudios de otros autores con el objetivo de fundamentar teóricamente un determinado objetivo.

2.1 Justificación. ¿Por qué son necesarias?

Como hemos visto, la práctica de la OBE implica la integración de la maestría individual con la mejor evidencia científica disponible y los valores o preferencias del paciente (Richards y Lawrence 1995, Rippon et al. 1996).

Es importante resaltar que las decisiones clínicas no deberían basarse únicamente en estudios aislados, sin tener en cuenta el resto de información científica en un

determinado campo. Sin embargo, el rápido crecimiento científico de los últimos años ha propiciado un exceso de información científica por lo que, en la práctica, los profesionales se encuentran desbordados por una cantidad de información imposible de manejar. Es poco probable que todos dispongan del tiempo, las habilidades y los recursos para identificar, evaluar e interpretar esta evidencia e incorporarla en sus decisiones clínicas (Mulrow 1994).

Así hoy, más que nunca, existen diversos motivos por los que es necesario gestionar correctamente el conocimiento (Bonfill Cosp et al. 2006):

1. En la actualidad existe un exceso de información. En pocos años se ha aumentado de forma exponencial el número de artículos publicados en el campo de la Odontología. Si hacemos una búsqueda de los artículos publicados cada año desde 1880 hasta 2016 en MEDLINE (vía pubmed) empleando *Text Word* y *Medical Heading "Dentistry"* (Odontología, en inglés) podemos ilustrar dicho incremento (**ver Figura 1**), donde pasamos de tener una única publicación en el año 1880, a tener aproximadamente unas diez mil nuevas publicaciones en el año 1990, llegando a alcanzar unas veinte mil nuevas publicaciones en el año 2016.

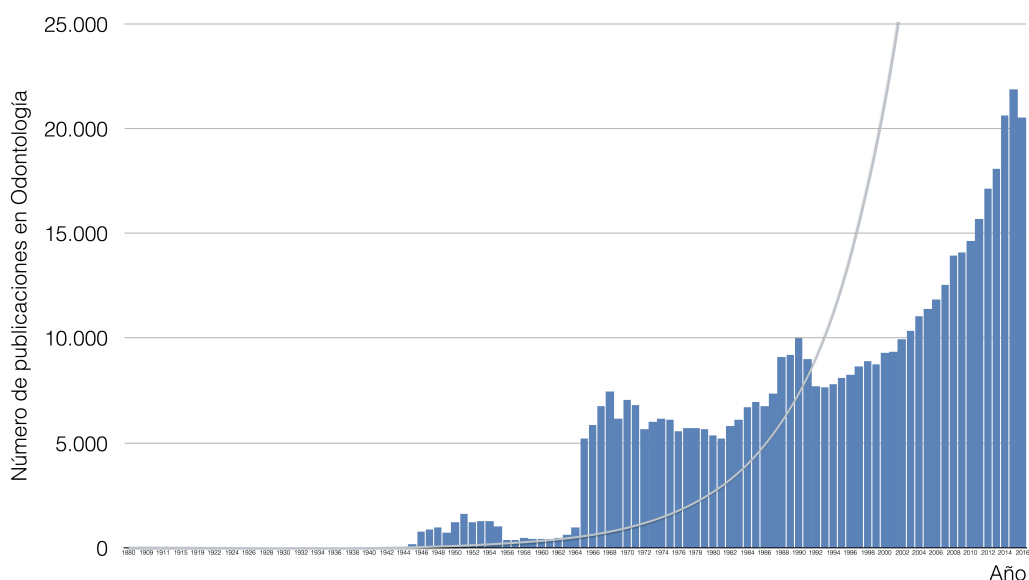


Figura 1. Número de publicaciones por año (1880-2016). Resultados obtenidos de la búsqueda electrónica en la base de datos MEDLINE empleando Text Word y Medical Subject Heading "Dentistry". Acceso Abril 2017

2. Disponemos de un número inagotable de fuentes de información. Existen múltiples revistas con múltiples referencias que también aumentan cada año.
3. El acceso a la información, aunque es más fácil gracias a los avances tecnológicos, se complica a la vez por su excesiva cantidad, en un entorno que algunos autores han denominado “infoxicación” (Navas-Martin et al. 2012). Este exceso de información puede confundir más que clarificar información sanitaria.
4. El tiempo disponible por parte de los profesionales para la búsqueda y estudio cada vez es más limitado. En consecuencia, los conocimientos de los clínicos se deterioran rápidamente tras la finalización de la carrera o formación postgraduada.
5. La calidad de las diversas fuentes de información es desigual. Por tanto, no se trata solo de un exceso de información sino que la calidad de la mayoría de las fuentes es insuficiente.
6. Los contenidos de dichas fuentes de información quedan obsoletos rápidamente.

Por lo tanto, es evidente la necesidad de herramientas que permitan acceder a la información adecuada en términos de cantidad, calidad y actualidad.

Las revisiones de la literatura nos ofrecen la posibilidad de estar informados sin necesidad de invertir la enormidad de tiempo antes mencionada (Gisbert y Bonfil 2004, Higgins y Green 2011). No obstante, como cualquier publicación científica estas deben ser evaluadas críticamente para determinar su validez (Letelier et al. 2005) ya que están sujetas a ciertas limitaciones.

Se han descrito diferentes tipos de revisiones de la literatura científica con características claramente diferenciables que pasaremos a detallar a continuación.

2.2 Tipos de revisiones de la literatura. Definiciones y comparativa

Tradicionalmente se ha recurrido a la lectura de revisiones realizadas por expertos en un determinado campo que pretenden resumir la evidencia disponible. Se trata de las llamadas *revisiones narrativas*. Como veremos más adelante, este tipo de revisiones ha sido criticado por su alto riesgo de sesgo y en la actualidad se prefieren las revisiones sistemáticas.

Pasamos a definir los conceptos y características de las revisiones narrativas, revisiones sistemática con o sin análisis cuantitativo (meta-análisis) y una comparativa entre ellas.

2.2.1 Revisiones narrativas

Los artículos de revisión narrativa son publicaciones amplias apropiadas para describir y discutir el “estado del arte” de un determinado tema, bajo el punto de vista teórico o contextual y que generalmente son llevadas a cabo por un experto en el tema.

Este tipo de revisión generalmente incluirá aspectos epidemiológicos, etiológicos, fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos del tema en cuestión (Letelier et al. 2005).

El inconveniente de este tipo de revisiones es que utilizan métodos informales, no explícitos y, a menudo, personales y subjetivos (Moher et al. 2007). Los autores no especifican las fuentes de información utilizadas (usa un proceso implícito), ni la metodología empleada para la búsqueda de las referencias, ni los criterios utilizados en la evaluación y selección de los estudios, por lo que el lector no es capaz de saber que recomendaciones están basadas en la experiencia clínica del autor y cuáles no, ni los motivos por los que a unos artículos se les da más relevancia que a otros (Garg et al. 2008). Ante la ausencia de dicha información tampoco será capaz de repetir o verificar los resultados ni las conclusiones de la revisión.

Constituyen, básicamente, un análisis e interpretación subjetiva de la literatura publicada en libros, artículos de revistas impresas y/o electrónicas, ya que el revisor es el que decide cuales son relevantes y resalta sus resultados. Esta falta de método lleva a extraer conclusiones que en el mejor de los casos están sesgadas y en el peor son erróneas (Young y Horton 2005).

2.2.2 Revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en sí mismas, con métodos preestablecidos y un ensamblaje de los estudios originales que sintetizan los resultados de estos.

Son estudios pormenorizados, selectivos y críticos que tratan de analizar e integrar la información esencial de estudios primarios de investigación sobre un problema de salud específico. Se consideran, por tanto, estudios secundarios, pues su población de estudio la constituyen los propios estudios primarios.

Tienen como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder a una pregunta específica de investigación (Gisbert y Bonfil 2004, Higgins y Green 2011).

Las características básicas (Gisbert y Bonfil 2004) que mejor definen las revisiones sistemáticas son las siguientes:

- Son síntesis y análisis de la información con un enfoque práctico.
- Se basan en la mejor evidencia científica disponible.
- Formulan preguntas claramente definidas.
- Utilizan métodos sistemáticos y explícitos para identificar y seleccionar estudios, evaluarlos críticamente, extraer los datos de interés y analizarlos. Esto limita el sesgo (entendido como la desviación “siempre en la misma dirección” de unos resultados que intentan encontrar una verdad sobre una pregunta o hipótesis de investigación planteada previamente (Martín y Seoane Pillado 2006)) y reduce los efectos encontrados por el azar proporcionando así resultados más fiables sobre los cuales sacar conclusiones y tomar decisiones.

Además permite al lector la posibilidad de reproducirla y verificar si llega a la misma conclusión.

De tal forma que las revisiones sistemáticas pretenden ser (Bonfill Cosp et al. 2006):

- Rigurosas: en cuanto a los estudios incluidos.
- Informativas: enfocadas hacia problemas reales, tratando de contestar una pregunta específica e idealmente analizando y presentando los datos de la mejor forma que ayude a la toma de decisiones.
- Exhaustivas: su objetivo es identificar y utilizar la mayor cantidad posible de información pertinente, sin introducir sesgos.
- Explícitas: Todos los métodos empleados en la revisión deben ser descritos con suficiente detalle dando la oportunidad de replicar y verificar todo el proceso.

Las fases a seguir para elaborar una revisión sistemática (Needleman 2002) pueden resumirse en:

1. Definir una pregunta clara y concreta que responda al problema de salud previamente identificado.
2. Determinar los criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
3. Identificar los estudios a través del diseño de una estrategia de búsqueda.
4. Valoración crítica de la calidad de los mismos.
5. Combinación de los resultados cuando es posible a través de un **meta-análisis**.
6. Interpretación de los resultados y formulación de conclusiones y recomendaciones.

2.2.3 Aclaraciones terminológicas. Revisión sistemática y meta-análisis

La terminología para referirnos a revisiones sistemáticas y meta-análisis ha evolucionado con el paso del tiempo y en los diferentes campos.

El término meta-análisis fue propuesto por Glass en 1976 y lo definió como “un análisis estadístico de una amplia serie de análisis de resultados de estudios individuales con el objetivo de integrar sus hallazgos” (Glass 1976).

Una década más tarde DerSimonian y Laird lo definieron como “el análisis estadístico de una colección de resultados analíticos con el propósito de integrar los hallazgos” (DerSimonian y Laird 1986).

Como veíamos en el apartado anterior, actualmente, una revisión sistemática consta de diferentes fases y el meta-análisis se considera solo **una posible fase** dentro de la revisión ya que, como veremos, no siempre se puede realizar. La Colaboración Cochrane emplea esta terminología (Higgins y Green 2011), donde resalta que una revisión sistemática es el proceso que nos lleva a obtener los estudios cuyos resultados pueden combinarse, o no, matemáticamente para poder ofrecer conclusiones. Así el método matemático llamado meta-análisis es solo una parte, aunque muy importante, de la revisión sistemática.

Sin embargo, esta consideración no ha sido siempre así ya que inicialmente al proceso completo se denominó meta-análisis (Jenicek 1989) entendido como “una integración estructurada, con una revisión cualitativa y cuantitativa, de los resultados de diversos estudios independientes acerca de un mismo tema”.

2.2.4 Combinación estadística de los estudios: características del meta-análisis

Es importante resaltar que una revisión sistemática únicamente podrá finalizar con la combinación estadística de los resultados obtenidos en los distintos estudios seleccionados cuando los resultados de dichos estudios sean comparables. La determinación de esta comparabilidad vendrá dada por las características de los estudios a combinar y por el análisis de heterogeneidad (Espallargues i Carreras y Tebé Cordoní 2006).

Al combinar los estudios en un meta-análisis algo de variación (inconsistencia) en sus resultados es esperable solo por azar. Sin embargo, una variabilidad en exceso más allá de la que pueda explicarse por el azar refleja diferencias reales en los resultados de los estudios. Esto es lo que se denomina heterogeneidad. Para evaluar la heterogeneidad de forma convencional se emplea un test de Chi cuadrado (estadístico Q o Q de Cochran). Este estadístico solo nos informa si existe o no heterogeneidad. Una de sus

limitaciones es que tiene poca potencia cuando hay pocos estudios y excesiva cuando hay muchos (Higgins et al. 2003).

En contraste, el índice de heterogeneidad I^2 permite estimar el grado de variación en los resultados de los estudios más allá de la que pueda explicarse por el azar. El valor de I^2 puede interpretarse fácilmente en términos porcentuales como la parte de la variabilidad total de los tamaños de efecto que se debe a la variabilidad entre estudios, no al error de muestreo aleatorio. Para interpretar el valor de I^2 , Higgins y Thompson proponen interpretarlo como heterogeneidad baja si es menor del 25%, media si está entre el 25%-50% y alta a partir del 75% (Higgins et al. 2003, Higgins y Thompson 2002). Este índice también sufre una importante incertidumbre cuando pocos estudios están disponibles (Huedo-Medina et al. 2006).

Existen diversas técnicas estadísticas para la realización del meta-análisis. La elección del método depende fundamentalmente del tipo de medida del tamaño del efecto utilizado (dicotómica o continua) y de la consideración de la homogeneidad de efectos entre los resultados de los estudios incluidos en la revisión sistemática **(ver Tabla 1)**.

La homogeneidad de efectos entre los estudios se asume al utilizar las diversas técnicas basadas en un modelo de efectos fijos, o no se considera en un modelo de efectos aleatorios.

La representación gráfica de los resultados del meta-análisis se hace en una gráfica de efectos o *forest plot*, en el que en eje de abscisas (eje X) se representa la medida del efecto del tratamiento y en el eje de coordenadas (eje Y) se sitúan los diferentes estudios. Para cada estudio, se presenta el efecto del tratamiento de forma gráfica y numérica junto a su correspondiente intervalo de confianza (Catalá-López y Tobías 2014).

Tipo de Medida	Medida de Efecto	Modelo	Método estadístico
Dicotómica	<i>Odds Ratio</i> (OR)	Efectos fijos	Mantel-Haenszel Peto Wolf
		Efectos aleatorios	DerSimonian-Laird
	Riesgo Relativo (RR)	Efectos fijos	Mantel-Haenszel Wolf
		Efectos aleatorios	DerSimonian-Laird
	Diferencia de riesgos (DR)	Efectos fijos	Mantel-Haenszel Wolf
		Efectos aleatorios	DerSimonian-Laird
Continua	Diferencia de medias	Efectos fijos	Wolf
		Efectos aleatorios	DerSimonian-Laird
	Diferencia de medias estandarizadas	Efectos fijos	Wolf
		Efectos aleatorios	DerSimonian-Laird

Tabla 1: Resultados de los métodos estadísticos para el meta-análisis (Espallargues i Carreras y Tebé Cordoní 2006).

2.2.5 Revisiones sistemáticas frente a revisiones narrativas

Las diferencias existentes entre estas revisiones se resumen en la **Tabla 2**.

Entre las múltiples diferencias que existen entre las revisiones narrativas y las revisiones sistemáticas destaca que sólo en éstas últimas se integra toda la información empírica disponible sobre un tema de interés o pregunta de investigación, basándose en unos criterios predefinidos, explícitos y reproducibles, evaluando la calidad de los estudios incluidos permitiendo así reducir los sesgos generalmente presentes en las tradicionales revisiones narrativas (Catalá-López y Tobías 2014).

Por tanto, podríamos decir que las primeras están basadas frecuentemente en opiniones (además de por supuesto en algunos datos objetivos) mientras que las revisiones sistemáticas están basadas fundamentalmente en pruebas (Oxman et al. 1994).

Característica	Revisión Narrativa	Revisión Sistemática
Pregunta de investigación	Con frecuencia amplia y poco definida	Clara, concreta, centrada en una cuestión clínica bien definida
Fuentes de información y revisión de la literatura	No especificada No dirigida a localizar todos los estudios Alta probabilidad de sesgo	Estrategia de búsqueda sistemática y explícita de todas las fuentes y artículos potencialmente relevantes
Selección de estudios	Generalmente sin criterios de selección Alta probabilidad de sesgo	Descripción explícita de los criterios de selección Selección aplicada de manera uniforme
Calidad de los estudios	Generalmente no evaluada	Evaluación crítica de la calidad metodológica
Síntesis de Datos	Resumen subjetivo generalmente cualitativo, sin estimador estadístico	Basada en la calidad metodológica de los estudios, a menudo resumida (cuantificada) por un estimador estadístico
Interpretación	En ocasiones basada en la evidencia pero con frecuencia basada en los estudios que han seleccionado subjetivamente y en opiniones personales	Generalmente basada en la evidencia científica, con identificación de las lagunas de conocimiento que persisten

Tabla 2: Diferencias entre revisiones narrativas y sistemáticas (Bonfill Cosp et al. 2006).

3. Revisiones sistemáticas

3.1 Evolución de las revisiones sistemáticas

En los últimos años también se ha experimentado un crecimiento exponencial en el número de revisiones sistemáticas con y sin meta-análisis en el campo de la Odontología (**Ver Figura 2**) y demás ciencias de la Salud, que se ha calificado de “epidemia del meta-análisis” (Gisbert y Bonfil 2004).

Durante el período de 1963 a 1989 sólo se encontraban 3203 revisiones sistemáticas en el campo de la Odontología en la base de datos de MEDLINE (vía pubmed) empleando los términos (“systematic review” AND “dentistry”). Mientras que en la década de 1990 al 2000 este número aumenta a 9763. A día de hoy, el número asciende a 35310 y sigue en aumento. Las causas más probables son el exceso de información y el auge del movimiento de la OBE (Gisbert y Bonfil 2004).

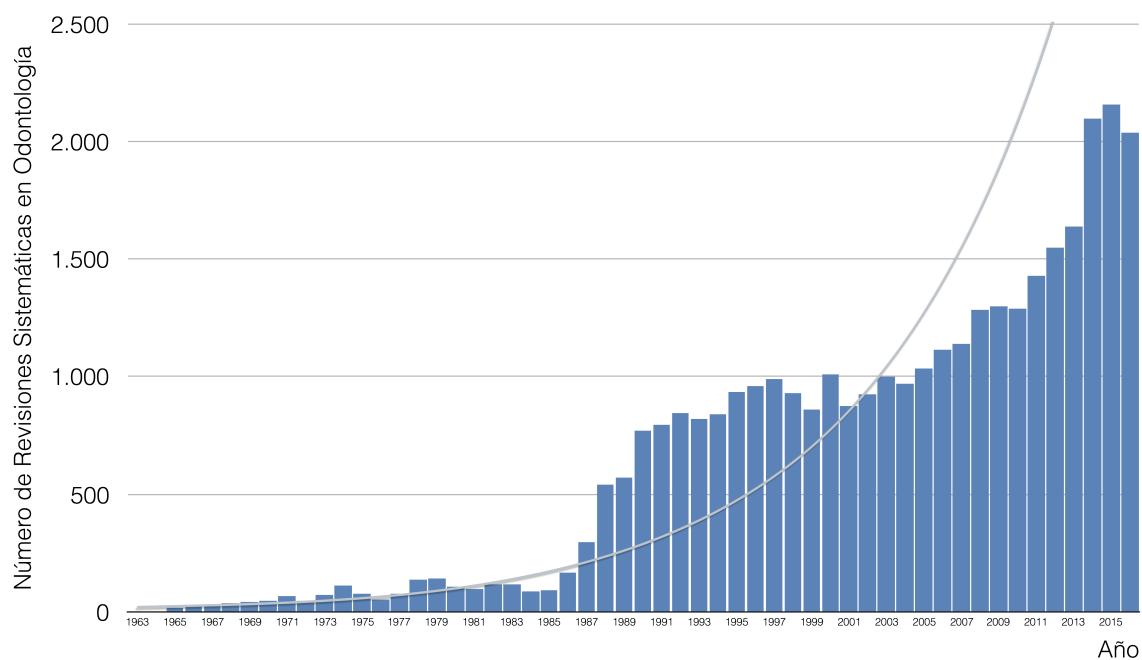


Figura 2: Número de revisiones sistemáticas por año (1963-2016). Resultados obtenidos de la búsqueda electrónica en la base de datos MEDLINE empleando Text Word y Medical Subject Heading “Systematic review AND Dentistry”. Acceso abril 2017.

En cuanto a las diferentes áreas de la Odontología (**ver Figura 3**) vemos como en el campo del Periodoncia es donde hay más revisiones sistemáticas publicadas (aproximadamente unas diez mil) que tratan infinidad de temas diferentes (Figuro et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b).

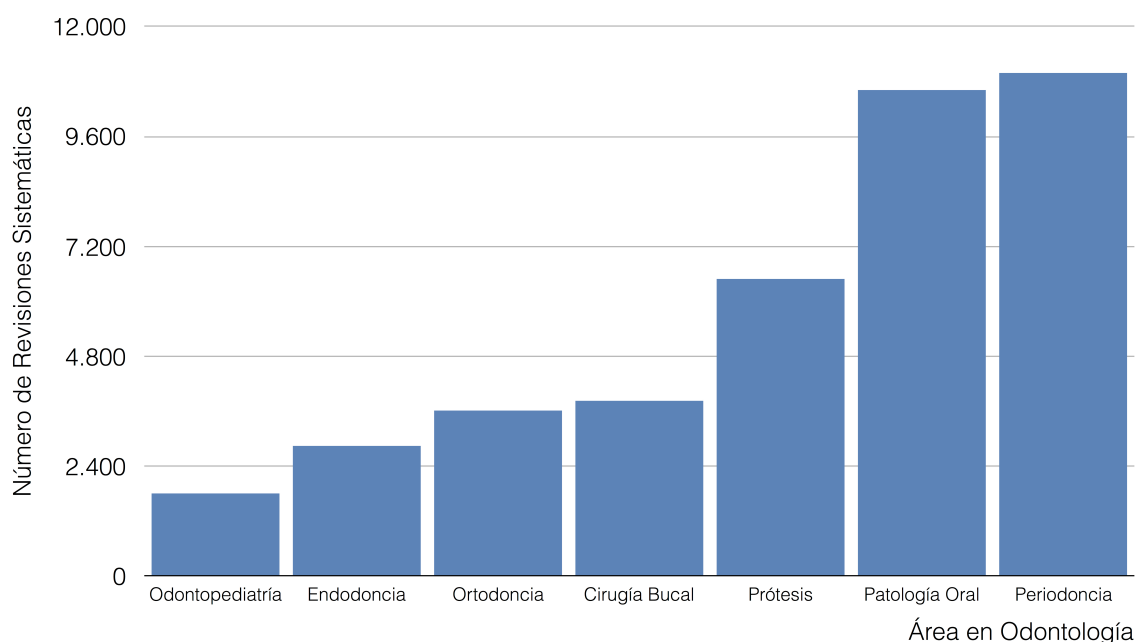


Figura 3: Número de revisiones sistemáticas por área en Odontología. Resultados obtenidos de la búsqueda electrónica en la base de datos MEDLINE (vía pubmed) empleando Text Word y Medical Subject Heading. ***Odontopediatría:** ((systematic review OR meta-analysis) AND (pedodontics OR pedodon*)), ***Endodoncia:** ((systematic review OR meta-analysis) AND (endodontics OR endodon*)), ***Ortodoncia:** ((systematic review OR meta-analysis) AND orthodontics OR dental orthodon*)), ***Cirugía Bucal:** ((systematic review OR meta-analysis) AND (buccal surgery OR dental implant NOT periodontal surgery)), ***Prostodoncia:**

((systematic review OR meta-analysis)) AND (dental prosthodontics)), ***Patología Oral:** ((systematic review OR meta-analysis) AND (oral pathology NOT periodon* NOT buccal surgery) y ***Periodoncia:** ((systematic review OR meta-analysis) AND (periodontics OR periodon* OR periodontal surgery)). Acceso abril 2017.

Este crecimiento en el número de revisiones sistemáticas en la literatura científica y el mayor entendimiento de las ventajas y limitaciones que estas presentan, ha suscitado controversias entre los diferentes autores. Mientras que algunos consideran que es una herramienta extremadamente potente y que antes de abordar ningún trabajo de investigación es mandatorio realizar una revisión sistemática para establecer lo que ya se conoce y lo que no, otros por el contrario, prefieren un buen ensayo clínico aleatorizado de calidad frente a una revisión sistemática alegando que sus limitaciones hacen poco probable que las conclusiones derivadas de ellas puedan aplicarse a la práctica clínica (Gisbert y Bonfil 2004).

3.2 Importancia y limitaciones de las revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis

La principal ventaja de las revisiones sistemáticas es la síntesis de información de una pregunta clínica específica que le permitirá al clínico resolver sus dudas de forma eficiente ya que en ella estará integrada la mejor evidencia científica que existe en la actualidad sobre un determinado tema.

Aunque aún persiste cierta controversia al respecto, una revisión de ensayos clínicos aleatorizados conducida de forma adecuada es considerada como la categoría más alta de la pirámide de los niveles de evidencia (Harbour y Miller 2001, Sackett y Wennberg 1997). Como hemos comentado anteriormente, esto es así cuando se trata de una revisión sistemática de ensayos clínicos homogéneos de alta calidad. Por eso las revisiones que incluyen este tipo de estudios son las más frecuentes. En estos casos, una revisión sistemática representa una herramienta muy potente y útil clínicamente.

Al mismo tiempo, el uso de métodos explícitos y sistemáticos limita el sesgo y reduce los efectos encontrados por azar, proporcionando así resultados más fiables sobre los cuales sacar conclusiones y tomar decisiones (Gisbert y Bonfil 2004).

También nos permite el planteamiento de nuevas hipótesis para futuros estudios y la detección de áreas en las que la evidencia es escasa.

Además, aunque requiere mucho esfuerzo personal, es un estudio que necesita relativamente pocos recursos económicos y que plantea menos problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado .

Las ventajas que nos aporta (Spector y Thompson 1991, Espallargues i Carreras y Tebé Cordoní 2006, Garg et al. 2008) la realización de una revisión sistemática con meta-análisis son múltiples entre ellas cabe destacar:

1. Permite una mayor generalización de los resultados, es decir, mayor validez externa ya que las muestras de los distintos estudios no provienen de la misma población.
2. Pueden detectar diferencias en el efecto entre dos tratamientos cuando ninguno de los dos había podido demostrarlas por no tener un número suficiente de pacientes (potencia estadística insuficiente).
3. Al aumentar la potencia estadística también se aumenta la precisión en la estimación del efecto, esto es, el poder hacer estimaciones con intervalos de confianza más estrechos (Pogue y Yusuf 1998).
4. Permiten valorar las discrepancias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de heterogeneidad. Las hipótesis sugeridas se pueden contrastar mediante análisis de subgrupos.
5. La estimación del efecto de tratamiento es más objetiva.
6. Es más eficiente presentar un resultado ponderado que describir los resultados de cada uno de los estudios de forma independiente.

7. La representación gráfica (el *forest plot* o gráfica de efectos) permite un examen visual del grado de homogeneidad entre los resultados de cada estudio.
8. Permite cuantificar la magnitud del sesgo de publicación.
9. La posibilidad de hacer un análisis de sensibilidad, es decir, la repetición del meta-análisis tantas veces como estudios se hayan seleccionado de forma que cada vez se elimina uno de los estudios, combinándose todos los restantes, nos permite estudiar la influencia de cada uno de los estudios en la estimación global del efecto y, por lo tanto, la robustez o estabilidad de la medida final obtenida. También nos permite estudiar la influencia en los resultados de ciertos aspectos relacionados con la validez, por ejemplo estudios que no superan un determinado umbral de calidad.

Sin embargo, las revisiones sistemáticas presentan una serie de limitaciones que deben conocerse, hacerse explícitas y así como discutir las en cada caso.

Los principales problemas que presentan las revisiones sistemáticas son los siguientes (Bartolucci y Hillegass 2010, Garg et al. 2008, Letelier et al. 2005):

1. Por lo general, se trata de estudios con un cierto carácter retrospectivo (Pogue y Yusuf 1998, Letelier et al. 2005) puesto que la mayor parte de los estudios incluidos se identifican una vez ya han sido completados y publicados, por ello es importante fijar antes de empezar un protocolo de investigación (Cook et al. 1995) que garantice que el proceso a seguir sea tan riguroso, consistente y transparente como sea posible. Además como participa más de un revisor es importante que los criterios hayan sido definidos con suficiente precisión y claridad para garantizar que las decisiones que se tomen sean consistentes. En los casos en los que un protocolo se realiza antes de llevar a cabo la revisión se han denominado revisiones “a priori” (Liberati et al. 2009).

De hecho, la Colaboración Cochrane obliga a publicar previamente el protocolo de la revisión en su Base de Datos de Revisiones Sistemáticas (CDSR, sus siglas

en inglés) ya que consideran que reduce el impacto de sesgos de los autores, fomenta la transparencia de los métodos y procesos planteados, disminuye la posibilidad de duplicación y permite revisar los métodos planificados. Aunque la intención debe ser mantenerse fiel al protocolo de revisión publicado de forma prospectiva, en ocasiones no es posible o apropiado por lo que dichos cambios deben documentarse e informarse y los análisis de sensibilidad que exploran el impacto de las desviaciones del protocolo deben asumirse cuando sea posible (Higgins y Green 2011).

Recientemente, se ha introducido el término de “meta-análisis prospectivo” que son aquellas en las que el protocolo de la revisión se hace antes incluso de que los artículos se hayan publicado. En este caso hablamos de meta-análisis prospectivo y no de revisión sistemática prospectiva porque normalmente este tipo de estudios buscan una acumulación prospectiva de estudios y bases de datos donde el objetivo final es combinarlos (Liberati et al. 2009). La Colaboración Cochrane, ha realizado un desarrollo significativo en este área ya que ha creado el grupo metodológico de meta-análisis prospectivos (Higgins y Green 2011).

2. La calidad de la revisión sistemática depende en gran medida de la calidad, metodología y modo de presentar los resultados de los estudios primarios. Si los estudios publicados e incluidos en la revisión son de mala calidad, las conclusiones derivadas de la misma también lo serán. Con el objetivo de mejorar la calidad metodológica de los ensayos clínicos que se realizan y ayudar a los investigadores a presentar de forma correcta y detallada el método y los resultados obtenidos tras su realización existen unas guías, como son las guías CONSORT, por sus siglas en inglés (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) (Moher et al. 2012b). La creación de estas guías tiene como objetivo que el lector comprenda el ensayo y pueda realizar una evaluación crítica de sus resultados, al mismo tiempo que incita a los investigadores a desarrollar protocolos de investigación que reduzcan el riesgo de sesgo mejorando su calidad metodológica.

3. Existen dificultades para incluir todos los estudios que existen con respecto a una pregunta de investigación concreta.

Para facilitar la tarea de identificación de ensayos clínicos la Colaboración Cochrane ha establecido un registro mundial de ensayos clínicos. Conocer que un determinado estudio se está llevando a cabo proporciona un contacto necesario para garantizar que todas las variables (las positivas y las negativas) se presenten en los resultados del estudio. Al mismo tiempo, saber el tamaño muestral inicial nos ayudará a la hora de determinar si ha habido pérdidas tras la aleatorización (Pogue y Yusuf 1998).

4. La poca claridad y transparencia en la forma de presentar los resultados de las revisiones sistemáticas que reduce su potencial utilidad para los clínicos (Dixon et al. 2005, Hemels et al. 2004, Moher et al. 2007, Mulrow 1987, Sacks et al. 1987). El hecho de que una publicación lleve por título revisión sistemática o meta-análisis no garantiza que la revisión se haya realizado o presentado de forma rigurosa (Yusuf 1997). Para ayudar a los revisores se han desarrollado unas guías para mejorar la forma en la que se presentan las revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados: la guía QUOROM – *Quality Of Reporting Of Meta-analysis* (Moher et al. 1999) y su posterior evolución, la guía PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Moher et al. 2009b) (**ver ANEXO 1**). Para las revisiones sistemáticas de estudios observacionales se ha propuesto la guía MOOSE – *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (Stroup et al. 2000).
5. Se ha avanzado poco en la incorporación de los resultados de dicha valoración crítica de la calidad de los estudios en los resultados del meta-análisis.
6. Se debe incorporar la perspectiva de los usuarios en las revisiones ya sea para elegir los temas, enfocar adecuadamente las preguntas e intentar concluir algo práctico de ellas.

7. Mejorar la integración de resultados cualitativos con los cuantitativos en las revisiones. Estos resultados informan sobre los mecanismos y barreras de adopción de algunas intervenciones clínicas, pero especialmente en intervenciones sobre la organización de servicios sanitarios y de salud pública.
8. Existen revisiones duplicadas. Hay que intentar que exista al menos una revisión sistemática de calidad en cada tema importante.
9. A la velocidad a la que la ciencia avanza, es difícil mantenerlas actualizadas.
10. El proceso de una revisión sistemática es largo y engorroso, y requiere tiempo y dedicación.
11. Existe un largo camino por recorrer todavía para que las conclusiones de dichas revisiones sean aplicadas desde un punto de vista práctico y en la toma de decisiones clínicas (Bero et al. 1998).

Algunos de los problemas adicionales (Bartolucci y Hillegass 2010, Espallargues i Carreras y Tebé Cordoní 2006, Spector y Thompson 1991, Letelier et al. 2005) a los que se enfrentan las revisiones sistemáticas en las que se realiza un meta-análisis son:

1. Los resultados pueden estar distorsionados a causa de los sesgos en las diversas etapas del proceso: búsqueda, selección, análisis y síntesis de la información.
2. La validez de los resultados depende de la calidad de los estudios incluidos de tal modo que la combinación de estudios sesgados puede potenciar todavía más el sesgo.
3. La heterogeneidad entre los diferentes estudios que se combinan puede afectar de una manera muy importante a los resultados del meta-análisis. Suelen ser investigaciones realizadas en diferentes contextos, con pacientes con características no necesariamente similares o incluso con resultados muy

diferentes, lo que implica que no siempre será conveniente realizar un meta-análisis.

4. La interpretación del meta-análisis en caso de heterogeneidad entre los estudios es difícil y controvertida. Deberán investigarse las posibles fuentes, su influencia en los resultados y la posibilidad de realizar un análisis por subgrupos. Las fuentes exactas de heterogeneidad pueden no ser detectadas de la literatura incluso con meta-regresión.
5. Generalmente no permite comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez y por lo tanto no puede proporcionar información sobre los efectos relativos de todos los tratamientos disponibles para tratar una determinada patología de una manera simultánea. Salvo que se realice un meta-análisis en red (ver apartado 3.6.2).
6. Pueden desincentivar la realización de ensayos clínicos de mayor tamaño y con los controles de calidad adecuados.
7. Pueden ser muy sensibles frente a algunas decisiones metodológicas.
8. El uso de métodos estadísticos (meta-análisis) no garantiza que los resultados de una revisión sean válidos, como ocurre en un estudio primario. Los métodos estadísticos pueden utilizarse de forma inapropiada (Gisbert y Bonfil 2004).
9. Al ser el estudio la unidad de análisis, la adecuación del poder estadístico de cualquier meta-análisis podría cuestionarse.
10. A menos que los datos de los diferentes estudios incluidos estén disponibles y sean consistentes la detección de interacciones y tendencias es difícil.
11. Al combinar estudios para el análisis se debe considerar un peso y puntuación adecuado.

12. Las asunciones estadísticas que han de hacerse en el modelo de efectos aleatorios y en meta-regresión en algunos casos se ignoran y han de ser validados.

Estas limitaciones podrían explicar las diferencias en los resultados obtenidos de meta-análisis comparado con ensayos clínicos aleatorizados a mayor escala realizados posteriormente, como ha ocurrido en un tercio de los casos (LeLorier et al. 1997).

3.3 Tipos de revisiones sistemáticas

Existen diferentes tipos de revisiones sistemáticas en función del tipo de diseño de los estudios que incluye.

3.3.1 Revisiones sistemáticas basadas en estudios experimentales

Son aquellas revisiones basadas solo en estudios experimentales.

Estudios experimentales: Son un tipo de estudio en el cual los investigadores participan activamente tanto en la cantidad (dosis) como en el tipo de exposición, para probar una hipótesis.

Estos estudios se clasifican en dos tipos en función de la existencia de un grupo control o no: ensayo controlado o ensayo no controlado (ensayo cuasi-experimental o diseño pre-post), respectivamente. Además, en función de si se realiza una asignación aleatoria a los grupos, diferenciamos el ensayo clínico aleatorizado del ensayo clínico no aleatorizado (ensayo cuasi-experimental).

El ensayo clínico aleatorizado es considerado el mejor diseño posible para evaluar la eficacia de una intervención terapéutica. Por ello, se prefieren revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, incluso este tipo de estudio está sujeto a presentar diferentes sesgos que deben estudiarse ya que en una revisión sistemática las diferencias en la validez de los estudios incluidos pueden explicar la variabilidad de sus resultados (de Mata Donado Campos 2006).

3.3.2 Revisiones sistemáticas basadas en estudios observacionales

Son revisiones basadas en estudios observacionales o no experimentales.

Estudio observacional: Se trata de un tipo de estudio en el cual los investigadores no intervienen, ni en la cantidad (dosis), ni en el tipo de exposición, y simplemente observan el desarrollo de los eventos. Los cambios o diferencias en una característica (exposición/intervención) se estudian en relación a otra característica (respuesta).

Se consideran observacionales los siguientes diseños: un estudio de etiología o efectividad empleando información procedente de una base de datos existente, un estudio transversal, una serie de casos, un diseño de casos y controles o un estudio de cohortes (Stroup et al. 2000).

Uno de los mayores problemas al incluir estos estudios es su falta de validez interna. Una estimación válida es aquella que representa plenamente (sin tener en cuenta el azar), el verdadero valor del parámetro poblacional deseado. La validez se ve afectada por la presentación de tres sesgos: selección, información y confusión (los veremos en detalle en el siguiente apartado).

3.4 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en una revisión sistemática

Antes de entrar en este tema, es importante entender el significado de diferentes términos para poder comprender de forma adecuada los puntos 3.4 y 3.5 de la presente tesis doctoral:

- **Sesgo o error sistemático:** Se produce por cualquier hecho del estudio que hace que sus resultados se alejen de la realidad (diseño, recogida de datos, selección de pacientes, análisis..) pero siempre en una misma dirección. Por lo tanto, esto puede llevar a conclusiones erróneas, es decir, alejadas de la verdad. Es lo contrario de exactitud o validez.
- **Calidad metodológica:** Se refiere al grado en el que el propio diseño de un estudio genera resultados no sesgados, es decir, en la validez del estudio.

- **Calidad de presentación de informe:** Se refiere a como de bien los investigadores **presentan** la información relacionada con la metodología y resultados de los estudios. Como hemos ido viendo en los diferentes apartados, existen guías tanto para ayudar a presentar estudio individuales como para revisiones sistemáticas. Por ejemplo, para estudios individuales existe la guía CONSORT (Moher et al. 2012a) en caso de tratarse de ensayos clínicos aleatorizados y la guía STROBE (von Elm et al. 2014) cuando se trata de estudios observacionales. En el caso de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados existe la guía PRISMA (Moher et al. 2009a) (**ver ANEXO 1**), que es la evolución de la guía QUOROM (Moher et al. 1999), y para revisiones sistemáticas de estudios observacionales la guía MOOSE (Stroup et al. 2000).

3.4.1 Sesgos más frecuentes en estudios individuales

Los sesgos más importantes a tener en cuenta en ensayos clínicos son el sesgo de selección, el de realización y el de seguimiento (Martín y Seoane Pillado 2006), entre otros. Existen diferentes herramientas que podemos emplear para controlarlos (**ver Tabla 3**).

Tipo de Sesgo	Producido por..	Herramientas de control
Sesgo de Selección	la selección de sujetos para asignarlos a los grupos de intervención	- Asignación aleatoria - Ocultación de la asignación
Sesgo de Realización	las diferencias que puedan surgir en el trato/atención que reciben los sujetos	- Diseño a doble ciego - Evaluación ciega por terceros - Diseño a triple ciego
Sesgo de Seguimiento	la pérdida de sujetos durante el estudio	- Analizar los datos al final del estudio de todos los pacientes incluidos y aleatorizados al inicio del mismo
Sesgo de Confusión	la presencia de variables de confusión (se distribuye de forma diferente entre grupos)	- Asignación aleatoria por bloques - Análisis por intención de tratar: los grupos sigan siendo equiparables en cuanto a sus variables pronósticas al final del estudio
Sesgo de Información	El conocimiento del grupo de tratamiento al que pertenece el paciente	No romper el ciego hasta el final del estudio salvo necesidad (por ejemplo: efectos adversos)

Tabla 3. Sesgos más importantes a tener en cuenta en estudios individuales: Ensayos Clínicos Aleatorizados (Martín y Seoane Pillado 2006).

En el caso de estudios observacionales su validez interna se ve afectada por la presencia de tres sesgos fundamentalmente: de selección, de información y confusión (de Mata Donado Campos 2006). También existen unas medidas de control que pueden llevarse a cabo de las diferentes fases del estudio para su control (**ver Tabla 4**).

Tipo de Sesgo	Producido por..	Herramientas de control
Sesgo de Selección	la selección de sujetos para el estudio	A) <u>Fase de diseño</u> : casos incidentes, mismos criterios de selección, mismos procedimientos diagnósticos, diseños de base poblacional. B) <u>Fase de recogida de datos</u> : evitar la no respuesta, no participación y pérdida de seguimiento, recoger tanta información como sea posible de la exposición, asegurarse que la enfermedad se diagnostica independientemente al estatus de exposición. C) <u>Fase de análisis de datos</u> : comparar características básicas de los participantes de cada grupo, deducir sesgos y realizar más estudios para cuantificar sesgos.
Sesgo de Confusión	la presencia de variables de confusión	A) <u>Fase de diseño</u> : criterios de inclusión comparables entre grupos y conservar los valores de las variables de confusión fijos y constantes. B) <u>Fase de análisis de datos</u> : análisis estratificado, análisis de regresión lineal o regresión logística.
Sesgo de Información	la inadecuada medida de las variables de estudio.	Hay tres tipos: * Error en la clasificación * Falacia ecológica * Regresión a la media

Tabla 4. Sesgos más importantes en estudios individuales: Estudios Observacionales (de Mata Donado Campos 2006).

3.4.2 Métodos para evaluar la calidad y riesgo de sesgo de estudios individuales

Durante la realización de una revisión sistemática uno de los puntos más importantes es determinar el riesgo de sesgo que incluyen los resultados de los estudios que han sido seleccionados por los autores de la revisión. Sin esta valoración del posible sesgo de los estudios, podríamos estar sobreestimando el tamaño del efecto encontrado en la evaluación numérica de la intervención o incluso podríamos estar mostrando una medida cuantitativa que no tuviese ninguna relación cualitativa con las propias intervenciones evaluadas (Martín y Seoane Pillado 2006). Por lo tanto, en una revisión sistemática, los resultados del análisis de calidad deberían tenerse en cuenta en el análisis e interpretación de los resultados (Moja et al. 2005).

Se han descrito múltiples formas para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los artículos individuales incluidos en una revisión. Su evaluación puede hacerse a través de:

1. Componentes individuales de calidad metodológica de los estudios, como por ejemplo:
 - En ensayos clínicos si la asignación se realiza de forma aleatoria, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento, el análisis por intención de tratar y el manejo de las pérdidas o abandonos (Higgins et al. 2011).
 - En estudios observacionales si la muestra es representativa, método de comprobación de la exposición, la evaluación de la variable respuesta, un seguimiento suficientemente largo en relación a la variable de interés y evaluación de las pérdidas del estudio (Wells et al. 2011).
2. Puntuación resumen a través de la evaluación de diferentes ítems en diferentes escalas y *checklists* (listado de tareas) que se basan en conceptos teóricos y evidencia empírica emergente. Se han identificado al menos 25 escalas y 9 listas pero ninguna de ellas puede recomendarse sin reservas (Higgins et al. 2011, Moher et al. 1995, Oxman et al. 1994). Una de las escalas más extendidas es la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos aleatorizados de la Colaboración Cochrane (Higgins et al. 2011). Consta de cinco ítems (generación de la secuencia de asignación, el ocultamiento de la asignación, cegamiento, datos de las variables incompletas y publicación selectiva de resultados). Además existe otro ítem denominado “otras fuentes de sesgo” donde podría incluirse, por ejemplo las fuentes de financiación. Primero se evalúa se contesta a estos ítems: (i) alto, (ii) bajo, (ii) incierto.

3.5 Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de la propia revisión sistemática

Al igual que ocurría en el caso de estudios individuales, el proceso de revisión sistemática también está sujeto a una serie de sesgos que deberemos conocer, intentar controlar y/o explicitar.

3.5.1 Principales sesgos en la difusión de los resultados de los estudios

El proceso de búsqueda y selección de estudios puede resultar en tres tipos de sesgos: de publicación, de localización (sesgo de idioma, sesgo de base de datos, sesgo de citación o sesgo de duplicidad de publicación) o de inclusión (**ver Tabla 5**). Dentro de los de localización podemos encontrar aquellos relacionados con el idioma, la base de datos, las citaciones, la duplicidad de las publicaciones y la publicación selectiva de resultados (Egger y Smith 1998).

Tipo de Sesgo	Definición
Sesgo de publicación	La publicación o no de los resultados dependiendo de la dirección de los mismos
Sesgo de idioma	La publicación de los resultados en un determinado idioma
Sesgo de base de datos	La publicación de estudios en revistas no indexadas en bases electrónicas, por lo que esta información queda escondida a los revisores.
Sesgo de citación	La citación o no citación de los estudios dependiendo de la dirección de sus resultados
Sesgo de duplicidad de publicación	La publicación múltiple de un estudio sin especificarlo
Sesgo de publicación selectiva de resultados	La publicación selectiva de resultados en función de las variables que han aportado resultados positivos o negativos al objetivo del estudio
Sesgo de inclusión	En el establecimiento de los criterios de inclusión por parte de una persona que conoce los resultados de los estudios del área investigada

Tabla 5. Principales sesgos en relación a la difusión de los resultados de los estudios de una revisión sistemática (García Alamino 2006).

Las estrategias a seguir para evaluar si existe algún sesgo de selección pueden resumirse en:

- a) Realizar un **análisis de sensibilidad** con el objetivo de ver como son de sensibles los resultados del análisis a los cambios en el modo en el que fue realizado. Sirve para probar como de robustos son los resultados de la revisión en relación con las decisiones y con las asunciones clave surgidas en el proceso de realizarla. Si los análisis de sensibilidad que se efectúen no cambian

sustancialmente los resultados, la confianza que tendremos en ella se verá fortalecida. De darse el caso contrario, se deberá ser cauteloso en la interpretación de los datos y al plantear las conclusiones.

b) Realizar **métodos visuales**: *Funnel Plot* o gráfico de embudo.

Son gráficos de dispersión donde se presenta el tamaño del efecto de cada estudio individual en el eje de abscisas, frente alguna medida de la precisión de los mismos en el eje de ordenadas (tamaño muestral, inversa de la varianza) de modo que los puntos tienen forma de embudo.

Se basan en el hecho de que la precisión en la estimación del efecto de la intervención aumentará a medida que lo haga el tamaño muestral.

Los resultados de los estudios con una muestra pequeña se dispersan en la base del embudo. A medida que aumenta la precisión en los estudios con mayor muestra el área de dispersión se estrecha.

- En **ausencia de sesgo**, la gráfica se parecerá a un embudo simétrico ya que al estimar el efecto los estudios más pequeños y menos precisos sufren más variación aleatoria que estudios más grandes.
- En **presencia de sesgo** la zona inferior correspondiente al valor nulo (no efecto) presentará menos estudios, con lo que el embudo parecerá truncado.

Entre las limitaciones de estos gráficos cabe destacar que es visual, algo subjetiva y de difícil interpretación cuando se trata de pocos estudios, que es lo más habitual. Para proporcionar una evaluación más formal de estos sesgos se han desarrollado test estadísticos.

c) Realizar Métodos analíticos:

Test de regresión lineal de Egger

Es un método analítico que mide la asimetría en un gráfico de embudo mediante regresión lineal (**Egger et al. 1997a**).

Para evitar los sesgos se recomienda:

- Si hay evidencia de que existe sesgo, presentarlo de la misma forma que cualquier efecto estimado combinado del tratamiento.
- Considerar un análisis de sensibilidad para establecer si la estimación del efecto del tratamiento es robusto frente a las asunciones del efecto del sesgo.
- Considerar excluir estudios de menor calidad.
- Si los análisis de sensibilidad demuestran que las conclusiones de una revisión pueden estar seriamente afectadas por algún sesgo se debe recomendar rechazar la evidencia disponible hasta el momento (Sterne et al. 2001).

3.5.2 Métodos para evaluar la calidad metodológica y riesgo de sesgo de la propia revisión sistemática

La calidad de una revisión y por lo tanto, su validez, depende de cómo se usen los métodos de revisión científica para minimizar el riesgo de sesgo. La literatura ha demostrado que la calidad de las revisiones sistemáticas publicadas es variable, incluso cuando intentan contestar la misma pregunta de investigación. Por ello, es importante evaluar su calidad metodológica antes de que sus resultados se implementen en práctica clínica (Shea et al. 2007b).

A) Herramientas para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas

Existen múltiples herramientas para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas. Las primeras fueron introducidas por Oxman y Guyatt en 1991 y Sacks et al. en 1987 (Oxman et al. 1994, Sacks et al. 1987). Actualmente se han descrito 25 instrumentos para medir la calidad metodológica pero no han sido ampliamente aceptadas debido en la mayoría de los casos a su dificultad (Shea et al. 2007b).

Hace una década, se propuso una herramienta para valorar la calidad de revisiones sistemáticas que se denomina AMSTAR, por sus siglas en inglés (*Assessment of Multiple Systematic Reviews*) y que ha sido validada de forma interna (Shea et al. 2007b), externa (Shea et al. 2007a) y empleada para evaluar la calidad metodológica de múltiples revisiones sistemáticas en Odontología (Elshiyab et al. 2017, Hasuike et al. 2017, Moraschini et al. 2017, Ting et al. 2017, Yi et al. 2017).

Se trata de un cuestionario de 11 ítems (**ver ANEXO 2**) y cuatro opciones de respuesta: (i) sí, (ii) no, (iii) no puedo contestar (cuando el ítem es relevante pero no se refleja en el artículo de revisión) o (iv) no aplica (cuando el ítem no es relevante, por ejemplo cuando existe un meta-análisis para agrupar los datos de la revisión). Cabe destacar que es una herramienta desarrollada de forma empírica y no se calculan escala de puntuaciones (Shea et al. 2009).

Recientemente, se ha publicado que se está desarrollando una nueva herramienta de calidad denominada AMSTAR 2 en base al *feedback* de los usuarios AMSTAR (Shea y Henry 2016) ya que se ha detectado una falta de correlación entre las evaluaciones de calidad con esta herramienta y los resultados y conclusiones de las revisiones sistemáticas. Se ha sugerido que esto podría deberse a que en realidad podrían no solo (o incluso sólo) estar evaluando la calidad en la forma de presentar el método y resultados de una revisión (Pollock et al. 2017) y no la calidad metodológica de la propia revisión.

B) Herramientas para evaluar el riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas

Recientemente una herramienta que se llama ROBIS por sus siglas en inglés (*Risk of Bias in Systematic Reviews*) (Whiting et al. 2016) se ha desarrollado para evaluar factores relacionados con el riesgo de sesgo (en contraste con la calidad metodológica). Se está empleando en diferentes áreas de las Ciencias de la Salud (Morden et al. 2015, Dombrowski et al. 2016, Barbateskovic et al. 2016, Fernandes et al. 2017), y a día de hoy, solo existe un protocolo de revisión sistemática en el campo de la Odontología donde se haya planificado emplear esta herramienta para evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos (Mathur et al. 2015).

Es una herramienta que consta de tres fases:

1. Evaluar la relevancia de la revisión. No aplica a la hora de evaluar revisiones sistemáticas individuales solo en casos de meta-revisiones e, incluso en estos casos, es opcional.

2. Identificar los problemas del proceso de revisión. Esta fase consta de 4 dominios a partir de los cuales se puede introducir sesgo en una revisión.

- Criterios de inclusión
- Identificación y selección de los estudios
- Recolección de datos y validación de estudios
- Síntesis y hallazgos

En cada dominio se plantean diferentes preguntas (**ver ANEXO 3**) a las que hay que responder entre cinco opciones (i) sí, (ii) probablemente sí, (iii) no, (iii) probablemente no, (iv) o no hay información.

3. Juzgar el riesgo de sesgo global en la interpretación de los resultados de la revisión y si estas limitaciones se identifican en alguno de los dominios de la fase dos.

El riesgo de sesgo puede ser:

- Inexistente - No hay riesgo sesgo: cuando la respuesta es si a todas las preguntas de los diferentes dominios.
- Riesgo de sesgo bajo: cuando la respuesta es si o probablemente si a todas las preguntas de los diferentes dominios.
- Riesgo de sesgo alto: cuando la respuesta es no o probablemente no en alguna las preguntas de los diferentes dominios.
- Riesgo de sesgo incierto: solo debe emplearse en aquellos casos en los que no existen suficiente datos que nos permita realizar un juicio.

Para hacer este tipo de evaluaciones se quiere experiencia en metodología de investigación ya que su aplicación, como reconocen los autores, puede ser un reto.

C) Estrategia GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y fuerza de recomendación de una revisión sistemática

Merece una especial mención en este apartado el sistema GRADE (**ver ANEXO 4**), por sus siglas en inglés (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*) que no solo clasifica la calidad de la evidencia de los estudios incluidos sino que también considera la fuerza de recomendaciones en revisiones sistemáticas (Guyatt et al. 2011).

Este sistema proporciona unos criterios explícitos para valorar la calidad del conjunto de los estudios como son: su diseño, el riesgo de sesgo (limitaciones en el diseño), la direccionalidad de las pruebas, la heterogeneidad, la precisión de las estimaciones del efecto y el riesgo de sesgo de publicación. Además, vincula una evaluación de la calidad del conjunto de las pruebas para cada resultado individual.

Los niveles de calidad que considera son cuatro: calidad alta, media, baja y muy baja. La calificación de calidad más alta es para las pruebas provenientes de ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, se puede disminuir esta calificación a moderada, baja o muy baja según la presencia de los factores mencionados en el párrafo anterior. Habitualmente la calificación de la calidad disminuirá un nivel por cada factor, hasta un máximo de tres niveles para todos los factores. Si se detecta una limitación grave (como por ejemplo, si no hay cegamiento ni ocultamiento de la asignación y se pierden el 50% de los pacientes) se pueden disminuir dos niveles.

Por su parte, los estudios observacionales se consideran de entrada como calidad baja. Sin embargo, si dichos estudios producen grandes efectos y no hay sesgo evidente que explique estos efectos, los revisores pueden considerar los estudios como calidad moderada o incluso alta si el efecto es suficientemente grande.

El nivel de recomendación puede ser fuerte o débil (también denominado este último como “condicional” o “de libre disposición”) atendiendo a la calidad de la evidencia y al balance entre las consecuencias deseables e indeseables de las diferentes opciones de tratamiento.

Aunque el sistema GRADE realiza juicios de calidad de la evidencia y fuerza de recomendaciones de una forma sistemática y transparente, no elimina la necesidad inevitable de hacer juicios, es decir, no suprime los desacuerdos en la interpretación de la evidencia y a la hora de decidir la mejor alternativa de tratamiento (Guyatt et al. 2011).

Es una herramienta que se está utilizando tanto en el campo de la Odontología (Wu et al. 2017, Rongo et al. 2017) y periodoncia (De-Deus y Canabarro 2017, Ren et al. 2016) como en otras áreas de las Ciencias de la Salud (Haider y Bhutta 2017, Asgharpour et al. 2017, Brax et al. 2017, Paige et al. 2017).

3.6 Nuevos conceptos

En los últimos años, el aumento del número de ensayos clínicos aleatorizados publicados y la explosión de las diferentes modalidades de tratamiento para una misma condición, ha creado una importante necesidad de revisiones sistemáticas de estudios de intervención. Por lo que cada vez se publican más revisiones sistemáticas y muchas de ellas incluyen comparaciones de múltiples opciones de tratamiento para una misma condición.

3.6.1 Meta-revisiones (*meta-reviews*)

Con la idea de ayudar a sintetizar la información procedente de múltiples revisiones sistemáticas ha surgido el concepto de meta-revisión.

Actualmente, éstas pueden definirse como revisiones que integran o sintetizan evidencia de múltiples revisiones sistemáticas existentes que incluyan múltiples intervenciones para la misma condición clínica y que, como tal, deben responder a una pregunta clínica bien definida (Cochrane Methods Group 2017)

Si comparamos las revisiones sistemáticas convencionales con las meta-revisiones se diferencian principalmente en cuanto al enfoque de la estrategia de búsqueda pero también en la recopilación de datos y en la síntesis estadística.

Tipo de Revisión	Estrategia de Búsqueda	Recopilación de datos	Síntesis estadística	Comentarios
Revisión Sistemática: Estudios intervención	Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	ECA originales	Datos de ECA	Una nueva revisión puede plantearse alrededor de un meta-análisis en red (o comparaciones indirectas)
Meta-revisión	Revisiones sistemáticas (RS)	RS o posiblemente también datos de ECA originales	Estimaciones de un meta-análisis o datos de un ECA	Puede incluir comparaciones indirectas basadas en resultados del meta-análisis o un análisis secundario de los datos de revisiones o ECA originales

Tabla 6. Diferencias entre una revisión sistemática tradicional y una meta-revisión (Cochrane Methods Group 2017).

3.6.2 Meta-análisis en red

En la práctica clínica existen múltiples alternativas de tratamiento que compiten entre sí y es de interés del clínico conocer cuál de ellas es superior a las demás.

Sin embargo, una de las mayores limitaciones del meta-análisis es que generalmente no permite comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez y por lo tanto no puede proporcionar información sobre los efectos relativos de todos los tratamientos disponibles para tratar una determinada patología de una manera simultánea.

Por ello en los últimos años, se han desarrollado nuevas técnicas analíticas que permiten obtener estimaciones de los efectos relativos de todos los tratamientos disponibles de forma simultánea (Catalá-López et al. 2014, Greco et al. 2015, Salanti 2012).

Tal es el caso del “meta-análisis en red” (*network meta-analysis*) también conocido como “meta-análisis con comparaciones múltiples” (*multiple-treatment meta-analysis*) o “meta-análisis con comparaciones mixtas” (*mixed-treatments comparisons meta-analysis*) que permiten obtener estimaciones de los efectos relativos de los distintos tratamientos a partir de comparaciones indirectas, teniendo en cuenta la “red completa” de los estudios disponibles, y que incorporan comparaciones directas e indirectas que permiten determinar los efectos de diversos tratamientos de una forma más completa (Catalá-López et al. 2014).

La idea que subyace tras el meta-análisis en red es relativamente reciente. Bucher (1997) y Hasselblad (1998) fueron los primeros en sugerir el uso de comparaciones indirectas cuando las comparaciones directas no estaban disponibles, generalizando los métodos meta-analíticos. Lumley (2002) propone el término “meta-análisis en red” (*network meta-analysis*) y la aplicación de un modelo lineal mixto para lidiar con tratamientos múltiples. Además, Lu y Ades (2004) concibieron un enfoque bayesiano alternativo para estudios (MULTIARM) implementando el algoritmo Markov Chain Monte Carlo.

En los últimos años, se han publicado múltiples revisiones sistemáticas con meta-análisis en red en el campo de la Odontología (Escribano et al. 2016, Barbato et al. 2016, Bratton et al. 2015, Cairo et al. 2016, Faggion et al. 2014, Graziani et al. 2014, Iocca et al. 2017, Lin et al. 2014, Lin et al. 2013, Mesko et al. 2017, Pandis et al. 2014, Rabelo et al. 2015, Schwendicke et al. 2015, Tu et al. 2012).

4. Temas relevantes de investigación en Odontología

La caries dental y las enfermedades periodontales son las patologías infecciosas de origen bacteriano más prevalentes del ser humano (Frencken et al. 2017, Jepsen et al. 2017, Kassebaum et al. 2014) y ambas están relacionadas con la formación de biofilms orales. Mientras que en el proceso de la caries dental se afecta la superficie dentaria produciendo su disolución química por la producción de ácidos del biofilm dental al estar expuesto a azúcares de forma frecuente (Fejerskov et al. 2015), en las enfermedades periodontales (gingivitis y periodontitis) lo que se afecta son los tejidos de soporte de los dientes (Armitage 1999).

La gingivitis inducida por placa es la inflamación de la encía como consecuencia de la acumulación del biofilm dental en el margen gingival (Loe et al. 1965). Por su parte, las periodontitis son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza infecciosa que pueden evolucionar destruyendo los tejidos de soporte dentario y, en los casos más avanzados, pueden conllevar a la pérdida dental con las repercusiones estéticas y funcionales que eso conlleva (Konig et al. 2010). Al mismo tiempo, se han

asociado con un mayor riesgo de determinadas patologías sistémicas como enfermedades cardiovasculares (Tonetti y Van Dyke 2013), descompensación de la diabetes (Chapple y Genco 2013) o parto prematuro (Sanz y Kornman 2013).

Tanto las caries como las enfermedades periodontales representan un problema importante de salud pública a nivel global (Kassebaum et al. 2014, Marcenes et al. 2013). El “Estudio de Carga Mundial de Enfermedad” (2010) reveló que en el periodo entre 1990 y 2010 las caries no tratadas en dentición permanente y la periodontitis avanzada fueron la primera y sexta condición más prevalente del mundo con una prevalencia del 35% y del 11,2%, respectivamente (Kassebaum et al. 2014, Kassebaum et al. 2015). La pérdida dental severa fue la trigésimo sexta condición más prevalente con una estimación global del 2% (Marcenes et al. 2013).

En las últimas encuestas de salud oral (Bravo Pérez et al. 2016) se establece que en España la prevalencia de caries activas en dentición temporal a los cinco o seis años de edad es del 25%, en dentición permanente a los 15 años del 18,6% y en la población adulta alcanza unos valores del 46,7%. En cuanto a las enfermedades periodontales, aproximadamente el 50% de los individuos de 15 años y el 80% de los adultos presentan algún signo de patología periodontal. Más del 20% de los adultos jóvenes presentan pérdidas de inserción de cuatro o cinco milímetros y el 10,3 % mayores de seis milímetros. En edades más avanzadas (65-74 años), estas prevalencias aumentan al 39,5% y 36,8% respectivamente.

En determinadas ocasiones, los efectos de dichas enfermedades sobre la estructura dental y/o el aparato de inserción del diente son tan severos que aunque el paciente no haya perdido el diente de forma espontánea, obligan al odontólogo a indicar y programar su extracción (Kwok y Caton 2007).

Para reemplazar los dientes perdidos los implantes dentales representan una excelente opción de tratamiento con resultados demostrados a corto y largo plazo (Albrektsson y Donos 2012, Pjetursson et al. 2012). Saber cuándo es el mejor momento para la colocación de implantes tras la extracción dental es un aspecto

clínicamente relevante sobre todo hoy en día que el paciente manifiesta su interés por acortar el tiempo de tratamiento y el número de intervenciones quirúrgicas (Esposito et al. 2010).

4.1 Manejo integral (simultáneo) de las enfermedades bucales más prevalentes

Como hemos visto, el biofilm dental es un determinante biológico asociado con el desarrollo tanto de las caries como de las enfermedades periodontales. Por lo que controlar dicho biofilm será fundamental para el tratamiento de gingivitis, la prevención primaria de periodontitis, la prevención secundaria de periodontitis recurrente y para prevenir o detener la progresión de caries (Chapple et al. 2015, Jepsen et al. 2017).

Existe evidencia reciente, procedente de revisiones sistemáticas, que defiende la eficacia del control mecánico (Needleman et al. 2015, Salzer et al. 2015, Van der Weijden y Slot 2015) y químico (Sackett et al. 1996, Serrano et al. 2015) del biofilm en la reducción de los niveles de placa. Por ello, parece razonable que ambos procedimientos pudieran tener un impacto simultáneo en gingivitis y caries. Existe evidencia independiente que ambos métodos son efectivos para controlar la gingivitis (Chapple et al. 2015, Tonetti et al. 2015) y, además se ha observado que el control mecánico de placa profesional o individual en combinación con fluoruros reduce el índice de caries coronal en niños y adolescentes (Axelsson et al. 2004) y de caries radicular en el adulto (Ekstrand et al. 2013).

Por lo tanto, es muy relevante conocer cuáles son las mejores estrategias para el control químico y mecánico del biofilm dental y así controlar estas dos patologías tan prevalentes de forma simultánea evitando su progresión y la pérdida dental.

4.2. Manejo de las periodontitis

El tratamiento de referencia de las periodontitis es el raspado y alisado radicular y se basa en el desbridamiento mecánico de las superficies radiculares hasta lograr un área libre de bacterias y de factores retentivos (Hung y Douglass 2002). Multitud de estudios longitudinales han demostrado su eficacia y en la mayoría de los casos este

tratamiento es suficiente para controlar y mantener controlada la enfermedad (Badersten et al. 1981, Badersten et al. 1984b, Badersten et al. 1984a).

Sin embargo, el raspado y alisado radicular presenta algunas limitaciones y efectos secundarios. Entre las primeras, destacan por un lado las limitaciones anatómicas como son el acceso a las bolsas profundas, estrechas y tortuosas, a los surcos, a las furcas (Badersten et al. 1981, Badersten et al. 1984b, Badersten et al. 1984a) y a los defectos intraóseos (Renvert et al. 1985); y por otro las microbiológicas, como es la incapacidad de eliminar algunas especies bacterianas como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Adriaens 1989). En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes son las recesiones gingivales, la pérdida de sustancia dentaria y la hipersensibilidad dentinaria (Haffajee et al. 1997).

Para subsanar estas limitaciones se han propuesto el uso de antimicrobianos, tanto locales como sistémicos, como coadyuvantes al raspado y alisado radicular (Bonito et al. 2005, Hanes y Purvis 2003, Quirynen et al. 2002), entre otros enfoques (Sanz et al. 2012a). Los antimicrobianos sistémicos han demostrado tener un efecto clínico beneficioso adicional frente al raspado solo (Herrera et al. 2008, Herrera et al. 2002). Sin embargo, los problemas asociados con este tipo de tratamiento (resistencias bacterianas y aparición de efectos adversos), hacen que no se recomienden usar de forma indiscriminada y deban reservarse para determinados pacientes y perfiles microbiológicos concretos (Sanz y Teughels 2008). Como una alternativa más, surgen los antimicrobianos locales que han demostrado efectos clínicos beneficiosos adicionales al raspado además de no asociarse con los efectos secundarios de los sistémicos (Bonito et al. 2005, Hanes y Purvis 2003). Sin embargo, presentan problemas como son las dificultades para su colocación en el interior de la bolsa periodontal y los escasos beneficios clínicos que ha demostrado la literatura.

Actualmente no existe información concluyente que ayude a determinar cuál es la opción de tratamiento ideal por lo que es pertinente conocer cuál es el impacto real de estas terapias como coadyuvantes al raspado y alisado radicular.

4.3 Protocolos para la colocación de implantes

Tradicionalmente tras una extracción dental se esperaba durante meses o hasta un año a que el alveolo cicatrizase de forma espontánea antes de reemplazarlo con un implante dental, ya que al colocarlo en una cresta totalmente cicatrizada se garantizaba la estabilidad dimensional de la misma. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que la disponibilidad de hueso podría verse comprometida si se espera a que el proceso de remodelado fisiológico de la cresta se produzca por completo (Araujo y Lindhe 2005, Cardaropoli et al. 2003, Misawa et al. 2016). Debido a este motivo y al comentado creciente interés por parte de los pacientes de acortar tiempos de tratamiento y número de intervenciones, se han propuesto protocolos alternativos para esta terapia de colocación de implantes de forma diferida, como son: la colocación de implantes inmediatos, es decir el mismo día de la extracción, o de forma temprana a las 4-8 semanas tras la cicatrización del tejido blando (Hammerle et al. 2004, Chen et al. 2004). El momento ideal para colocar los implantes se ha discutido ampliamente en la literatura atribuyendo numerosas ventajas e inconvenientes a cada uno de ellos (Chen et al. 2004, Esposito et al. 1998, Fugazzotto 2005). Para discernir que protocolo es el más indicado para cada paciente y situación clínica, es pertinente investigar sus efectos y así saber cual obtiene los mejores resultados en cuanto a estabilidad dimensional de los tejidos duros y blandos, supervivencia del implante y éxito protésico.

De lo anteriormente mencionado, podemos derivar la importancia y relevancia de los siguientes temas en Odontología:

- Conocer el efecto de diferentes intervenciones para el control mecánico y/o químico de placa en el manejo simultáneo de caries y gingivitis.
- Conocer el efecto clínico beneficioso adicional de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular.
- Evaluar el mejor momento para la colocación de implantes tras la extracción dental.

Si atendemos a los niveles de evidencia científica, las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados de calidad representan el nivel más alto de evidencia

disponible. Por lo que sería relevante conocer las conclusiones y recomendaciones de revisiones sistemáticas que tratasen estos temas para poder aplicarlos en la toma de decisiones clínicas.

III. JUSTIFICACIÓN

El número de revisiones sistemáticas publicadas en los últimos años en el campo de la Odontología, en general, y en el de Periodoncia, en particular, ha experimentado un gran crecimiento.

Las principales causas de este rápido crecimiento parecen ser el exceso de información científica que exige la necesidad de gestionar correctamente el conocimiento (Navas-Martin et al. 2012), y el auge del movimiento de OBE donde se trata de integrar la experiencia clínica con una utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia científica disponible en cada caso para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes (Lund 2003, Richards y Lawrence 1995).

Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y homogéneos ocupan la posición más alta en la escala de los niveles de evidencia científica (Harbour y Miller 2001, Sackett et al. 1996) y, por lo tanto, son consideradas como la herramienta más potente, eficiente y con mayor valor a la hora de integrar toda la información válida disponible acerca de un tema concreto proporcionando así una base para tomar decisiones clínicas de manera racional.

A pesar del reconocido valor de las revisiones sistemáticas, estas no están exentas de diversas limitaciones que pueden deberse a la mala calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos y/o a aspectos metodológicos inherentes al propio proceso de revisión que podrían tener el potencial de sesgar los resultados.

En relación a los estudios incluidos, cabe destacar que la calidad de la revisión depende en gran medida de la calidad, metodología y modo de presentar los resultados de los estudios primarios. Si los estudios publicados e incluidos en la revisión son de mala calidad, las conclusiones derivadas de la misma también lo serán (Higgins et al. 2011).

En el campo de la Odontología, la calidad metodológica de los estudios que se publican en términos generales suele ser baja o no puede determinarse de forma fiable por la baja calidad con la que se presentan los datos en los estudios individuales (Al-Namankany et al. 2009, Harrison 2003, Graziani et al. 2012, Cairo et al. 2016, Polychronopoulou 2014). Por lo que la mayoría de las revisiones concluyen que hacen falta más estudios clínicos, preferiblemente ensayos clínicos aleatorizados, con un correcto diseño de calidad y mejor controlados para minimizar sesgos que permitan tener una idea del efecto real de las intervenciones que estudian.

Es pertinente realizar un análisis crítico de la importancia y limitaciones de las revisiones sistemáticas en Odontología puesto que cada vez se están publicando un mayor número de ellas relegando a un segundo plano el diseño y realización de buenos ensayos clínicos aleatorizados que es justamente lo que parece necesario para avanzar en el conocimiento científico en este campo.

En cuanto a los aspectos metodológicos inherentes a una revisión, es importante resaltar que para que una revisión sistemática pueda proporcionar información definitiva, debe cumplir unos estándares mínimos de calidad que incluyan tanto características cualitativas (un protocolo prospectivo o "*a priori*", definiciones comparables de la variable respuesta de interés, un control de la calidad de los datos, la inclusión de todos los pacientes de todos los estudios en el análisis final) como características cuantitativas (evaluación de si el total de la muestra es suficientemente grande para proporcionar resultados fiables y el uso de guías de monitorización estadística que indiquen cuando los resultados de los datos acumulados de un meta-análisis son concluyentes) (Pogue y Yusuf 1998).

Su atractivo, valor y algunas de sus limitaciones han sido ampliamente documentadas en la literatura científica (Ballesteros 2006, Bartolucci y Hillegass 2010, Bero et al. 1998, Easterbrook et al. 1991, Egger et al. 1997a, Egger y Smith 1998, Egger et al. 1997b, Espallargues i Carreras y Tebé Cordoní 2006, Garg et al. 2008, Gisbert y Bonfil 2004, Higgins y Green 2011, Pogue y Yusuf 1998, Spector y Thompson 1991). Sin embargo, hasta el momento, se ha dado poca atención a:

1. La necesidad de publicar revisiones sobre algunos temas ya que algunas podrían no estar justificadas (por existir revisiones previas, por no existir suficientes artículos de calidad, o por otras razones).
2. La coherencia de realizar meta-análisis cuando hay muy pocos artículos incluidos en la revisión, cuando son muy heterogéneos o cuando los existentes son de baja calidad y presentan un alto riesgo de sesgo.
3. El peso específico que tiene la calidad de los artículos incluidos en los resultados obtenidos.
4. El impacto que tienen sus resultados y conclusiones en la práctica diaria.

IV. HIPÓTESIS

La hipótesis general de este trabajo es que las revisiones sistemáticas son una herramienta científica de gran valor, siempre y cuando cumplan con unos estándares mínimos de calidad y cantidad de estudios incluidos, que permitan que sus resultados sean fiables y, por lo tanto, útiles por aportar valor a la práctica clínica.

Las hipótesis específicas de cada revisión son las siguientes:

1. Una revisión sistemática que incluye pocos artículos tiene un alto riesgo de sesgo. En concreto, en la colocación de implantes de forma temprana, al ser una terapéutica relativamente nueva es presumible que existan pocos artículos publicados al respecto que presenten variables comparables y que, por lo tanto, permitan y justifiquen su combinación estadística. Los resultados obtenidos de esta síntesis podrían no ser reflejo de los beneficios reales que aporta este protocolo al compararlo con el protocolo de carga diferida, en términos de los cambios dimensionales de los tejidos duros y/o blandos cretales, así como la supervivencia del implante y el éxito protésico.
2. Una revisión sistemática que incluye muchos estudios muy heterogéneos y de baja calidad tiene un alto riesgo de sesgo. En concreto, en la revisión de antimicrobianos locales es presumible, por la información procedente de revisiones previas, que puedan incluirse una gran cantidad de estudios de calidad y características diferentes, lo que podría limitar la aplicabilidad de los resultados procedentes del meta-análisis, por no aportar información adicional válida y precisa que justifique su uso clínico como coadyuvante al raspado y alisado radicular.
3. Una revisión sistemática con objetivos demasiado amplios y con artículos muy antiguos es posible que no pueda proporcionar información actualizada, precisa ni válida que nos sirva para hacer recomendaciones clínicas. En concreto, al evaluar el manejo simultáneo de caries y gingivitis, donde la mayoría de los estudios proceden de los años

setenta y ochenta, es posible que la calidad metodológica de estos estudios o la forma en la que se presenten los datos no sea adecuada o suficiente para poder combinar un número adecuado de estudios. Esto pueden dificultar identificar el efecto real de diferentes intervenciones de control químico y mecánico de placa para el manejo simultáneo de estas dos enfermedades y, por tanto, tener que recurrir a la evidencia disponible para el manejo de estas dos enfermedades de forma independiente.

V. OBJETIVOS

- **General**

Realizar un análisis crítico del valor real y las limitaciones de las revisiones sistemáticas en Odontología y, especialmente en Periodoncia y en la terapéutica de implantes dentales, analizando cómo puede afectar la cantidad y calidad de los artículos incluidos en tres revisiones sistemáticas presentadas en esta tesis, en sus resultados y, por lo tanto, en su validez, justificación y posterior utilidad clínica.

- **Secundarios / Específicos:**

Artículo #1. Determinar si está justificado hacer un meta-análisis cuando se incluyen muy pocos artículos de baja calidad en una revisión.

Artículo #2. Evaluar si los resultados obtenidos tras la realización de una revisión sistemática y meta-análisis que incluye muchos estudios muy heterogéneos y de mala calidad son estimaciones válidas y reales y, por lo tanto, nos ayudan a tomar decisiones clínicas.

Artículo #3. Analizar si se pueden aplicar en la actualidad los resultados de una revisión para el manejo simultáneo de caries y gingivitis cuyos artículos son muy antiguos o tendría más sentido aplicar resultados procedente de revisiones de cada patología de forma independiente que contengan estudios individuales actuales.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS. RESULTADOS

La descripción detallada del Material y Métodos así como de los Resultados de cada revisión se han publicado como tres artículos independientes con las siguientes referencias:

Artículo #1. Sanz I., García-Gargallo M., Herrera D., Martin C., Figuero E., Sanz M. (2012) Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 23 (Suppl. 5): 67–79.

Artículo #2. Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martínez, A., Sanz, M., Herrera, D. (2013) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 40: 227-241.

Artículo #3. Figuero, E., Nóbrega, D.F., García-Gargallo, M., Tenuta, L.M.A., Herrera, D., Carvalho, J. (2017) Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* 44 (Suppl. 18): S116-S134.

Para hacer el análisis crítico en términos de calidad y riesgo de sesgo de estas tres revisiones sistemáticas se emplearon las herramientas mencionadas a continuación, y los resultados de ese análisis se recogen en la discusión.

A) Herramienta AMSTAR (Shea et al. 2007b) para evaluar su calidad metodológica (ver apartado 3.5.2 de la introducción, **ANEXO 2 y Tabla 8**).

B) Herramienta ROBIS (Whiting et al. 2016) para evaluar su riesgo de sesgo (ver apartado 3.5.2 de la introducción, **ANEXO 3 y Tabla 9**).

C) Estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011) para evaluar la calidad de la evidencia y fuerza de recomendación (ver apartado 3.5.2 de la introducción, **ANEXO 4 y Tablas 11a, 11b y 11c**).

Artículo #1: Sanz I., García-Gargallo M., Herrera D., Martín C., Figuero E., Sanz M. (2012) Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research* 23 (Suppl. 5): 67–79.

Protocolos quirúrgicos para la colocación temprana de implantes en alveolos postextracción: una revisión sistemática.

Objetivo: Evaluar cuál es el mejor momento para la colocación de implantes tras la extracción dental, comparando el protocolo de colocación temprana con el de colocación diferida evaluando los cambios dimensionales de los tejidos duros y/o blandos crestaes, así como la supervivencia del implante y el éxito protésico.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda electrónica hasta febrero de 2011 en las principales bases de datos incluyendo la Biblioteca Nacional de Medicina (MEDLINE vía Pubmed), EMBASE y el Registro Central de Ensayos Controlados de la Cochrane. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y estudios retrospectivos de casos y controles con al menos 1 año de seguimiento tras la carga del implante, donde se comparase (i) La colocación del implante de forma temprana vs su colocación diferida, (ii) La realización de técnicas de aumento vs su no realización en implantes colocados de forma temprana y/o (iii) la comparación de varios procedimientos de aumento en implantes colocados de forma temprana. También se realizó una búsqueda manual en revistas relevantes. Dos revisores independientes realizaron por duplicado la selección de los estudios potenciales, la evaluación de su calidad metodológica y la extracción de datos. Cuando fue necesario se contacto con los autores de los estudios para aclarar o recabar información adicional.

Resultados: Se incluyeron ocho estudios aunque el meta-análisis solo pudo realizarse con los datos de dos de ellos que comparaban el protocolo de colocación temprana con el de colocación diferida. El porcentaje de reducción de la altura y anchura ósea favoreció el protocolo de colocación temprana con una diferencia media ponderada entre grupos de 13,11 % [intervalo de confianza al 95% (95% IC): 3,82 - 22,4; $p = 0,057$] y 19,85% [95% IC: 13,85 - 25,81], respectivamente. La supervivencia de los implantes demostró una tasa de supervivencia mayor no significativa para el grupo de carga temprana (*risk ratio* (RR)= 1,02; 95% IC: 0,96-1,1). En cuanto a la satisfacción del paciente, se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a

los 2 años, a favor del grupo de colocación temprana para la satisfacción global y la apariencia de la restauración, aunque estas diferencias se pierden a los 5 años.

Conclusión: La colocación de implantes de forma temprana tras la extracción dental puede ofrecer ventajas en términos de preservación de tejidos duros y blandos, al compararlo con su colocación de forma diferida. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y con un correcto diseño, puesto que la evidencia disponible en la actualidad es limitada en cuanto a número de estudios y calidad.

Ignacio Sanz
 Maria Garcia-Gargallo
 David Herrera
 Conchita Martin
 Elena Figuero
 Mariano Sanz

Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: a systematic review

Authors' affiliations:

Ignacio Sanz, Maria Garcia-Gargallo, David Herrera, Conchita Martin, Elena Figuero, Mariano Sanz, ETEP Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

Corresponding author:

Prof. Mariano Sanz
 Facultad de Odontología, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal, 28040 Madrid, Spain
 Tel.: + 34913941915
 Fax: + 34913941910
 e-mail: marianosanz@odon.ucm.es

Key words: bone grafts, bone regeneration, bone substitutes, dental implants, early placement, ridge preservation, systematic review, tooth extraction

Abstract

Objectives: The aim of this systematic review was to evaluate the best timing for placing implants after tooth extraction, by comparing early vs. delayed implant placement and evaluating the hard and/or soft tissue ridge dimensional changes and the outcomes related with implant survival and prosthesis success.

Material and methods: An online search of the main databases including The National Library of Medicine (MEDLINE via Pubmed), Embase and The Cochrane Central Register of Controlled Trials was conducted up to February 2011. Randomized controlled clinical trials (RCTs), prospective cohort studies and case-control retrospective studies, with a follow-up of at least 1 month after loading of dental implants, comparing: (i) early vs. delayed implant placement, (ii) augmentation vs. no augmentation at implant placement in early placed implants and/or (iii) the comparison of various augmentation procedures at early implant placement, were conducted. A hand search of relevant journals was also performed. Screening of eligible studies, assessment of their methodological quality and data extraction were conducted in duplicate by two independent reviewers. Authors of studies were contacted for clarification or missing information.

Results: Eight studies were included, although meta-analysis could only be performed with the data from two studies comparing early vs. delayed implant. The percentage of bone height and bone width reduction favoured the early placement, with pooled mean difference between groups of 13.11% (95% CI: from 3.83 to 22.4; $P = 0.057$) and 19.85% (95% CI: from 13.85 to 25.81) respectively. Implant survival demonstrated a non-significant higher implant survival rate for the early group (RR = 1.02, 95% CI: 0.96–1.1). With regard to patient satisfaction, statistically significant differences between the groups in favour of the early group for overall satisfaction and appearance with the restoration were demonstrated at 2 years, although these differences were lost at 5 years.

Conclusions: Placement of dental implants at an early timing after tooth extraction may offer advantages in terms of soft and hard tissue preservation, when compared with a delayed protocol. Nevertheless, well-designed, high quality, randomized clinical trials, are needed, because the available evidence is today limited in terms of available studies and quality.

Teeth may be lost due to disease or trauma, or may be congenitally absent. To replace missing teeth, dental implants offer an excellent treatment option with demonstrated short- and long-term predictable outcomes. There are, however, many teeth still present in the patient's mouth with poor or hopeless prognosis that, according to the dentist opinion, need to be extracted and replaced by dental implants. The ideal timing of implant placement after dental extraction has been extensively discussed in the literature, and

advantages and disadvantages have been attributed to the different protocols (Esposito et al. 1998; Chen et al. 2004; Fugazzotto 2005), although there is an increasing interest for shortening the overall treatment time and minimizing the number of surgical interventions. Late implant placement following extraction, with a healing period of 6–12 months prior to implant placement has been traditionally considered the standard of care, because a fully healed ridge will ensure implant insertion in a stable ridge dimension,

Date:
 Accepted 29 August 2011

To cite this article:

Sanz I, Garcia-Gargallo M, Herrera D, Martin C, Figuero E, Sanz M. Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets. A systematic review. *Clin. Oral Impl. Res.* 23(Suppl. 5), 2012, 67–79
 doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02339.x

but the bone availability for implant placement may have been hampered by the resorptive changes occurring in the ridge after tooth extraction.

To overcome these potential drawbacks, different alternative approaches have been proposed, such as immediate implant placement at the time of extraction or early implant placement following a few weeks of soft tissue healing prior to implant insertion. At a recent consensus workshop (Chen et al. 2004; Hammerle et al. 2004), three different protocols were defined: (i) immediate or type 1 when the implant are placed in the same surgical intervention as the dental extraction; (ii) type 2 or early implant placement when implants are placed in the early stages of healing (from 4 to 8 weeks); and (iii) type 3 or delayed implant placement when implants are placed when the ridge has healed (from 3 to 6 months).

In these publications, the potential advantages and disadvantages of the different protocols were discussed (Chen et al. 2004; Hammerle et al. 2004). The immediate implant placement protocol obviously results in shorter treatment time, utilizes all available existing bone in the ridge and may avoid the need for raising a flap. On the other hand, there are some potential disadvantages with immediately placed implants, such as: (i) an increased risk of infection and associated failures if the socket is infected (Rosenquist & Grenthe 1996; Takeshita et al. 1997); (ii) presence of a discrepancy between the surface of the implant and the socket wall with a need to combine with bone augmentation procedures; (iii) the need to advance the flap to cover the implants in situations aiming for a submerged implant healing (Rosenquist & Ahmed 2000); and (iv) an increased risk for compromised aesthetic outcomes (Kan et al. 2007; Chen & Buser 2009; Sanz et al. 2009).

To overcome some of these potential risks, the early implant placement protocol (type 2) has been proposed, as it may share some of the advantages of immediate placement, mainly by utilizing the socket walls before they become fully resorbed, but at the same time allowing primary healing after tooth extraction and thus achieving enough soft tissues in case of need for flap closure and reducing the risks for infection during implant placement (Zitzmann et al. 1999; Nemcovsky & Artzi 2002; Buser et al. 2008a, 2008b, 2009, 2011). Moreover, tissue augmentation procedures with the use of either bone grafts, barrier membranes and/or soft tissue grafts are usually needed mostly in the aesthetically relevant areas to compensate the

ridge alterations that always occur after tooth extraction. The early implant placement protocol is particularly suitable for augmentation techniques, as the soft tissue healing after tooth extraction has occurred and there is usually enough soft tissue coverage allowing for primary healing without the need of advancing the flaps. This protocol therefore has been advocated whenever there is a need for bone augmentation, either because there are defects in one or more of the socket walls or to close the gap between the implant surface and the socket bone walls in case of wide discrepancies (Zitzmann et al. 1999; Buser et al. 2008a, 2008b, 2009, 2011). In these situations, different bone regenerative technologies have been utilized such as autologous bone grafts (Ross et al. 1989; Becker et al. 1994), bone substitutes (Block & Kent 1991; Yukna 1991) or guided bone regeneration (GBR) with resorbable and non/resorbable barriers (Rosenquist & Ahmed 2000; Buser et al. 2009).

The efficacy of these protocols in terms of enhancing the survival of the implants placed to restore the extracted teeth has been evaluated in a recent systematic review (Esposito et al. 2010), where randomized clinical trials (RCTs) comparing type 1 and 2 protocols with the standard 3 protocol were selected and analysed. Only two RCTs compared immediate vs. delayed implants and only one compared early vs. delayed implants in 46 patients. These studies failed to demonstrate differences in implant survival between the protocols, and they did not answer the question whether augmentation procedures are benefited when one particular implant placement protocol is utilized (Covani et al. 2004). One of the reasons for the lack of differences in implant survival, when the different protocols are compared is probably due to the scarcity of available clinical trials, and therefore, this evidence must be supplemented with other study designs such as prospective cohort studies and retrospective case series with the goal of not only assessing the outcome of the implants but also evaluating the potential advantages of the more rapid treatment protocols, in terms of aesthetic outcomes, patient preferences, need and efficacy for tissue augmentation approaches and the occurrence of complications.

Therefore, the objective of the present systematic review was to evaluate the scientific evidence on the efficacy of the early implant placement protocol when compared with the standard delayed implant placement protocol. The hypothesis of this investigation was that there are no differences between both proto-

cols in terms of implant survival as well as in the soft and hard tissue changes when bone or soft tissue augmentation techniques are implemented in conjunction with the implant placement.

The primary objective of this systematic review was to obtain an overall quantitative estimate of the bone and soft tissue changes after early vs. delayed implant placement. As secondary objectives, it was aimed to compare the outcome of tissue augmentation vs. no augmentation procedures at early implant placement and to compare various augmentation procedures used in conjunction with this implant placement protocol.

Material and methods

A protocol was developed before starting the review that covered all aspects of the systematic review methodology according to the Prisma guidelines (Moher et al. 2009) including the following definitions:

- Focused question.
- Study population.
- Types of intervention.
- Types of comparisons.
- Search strategy.
- Eligibility criteria for study inclusion.
- Outcome measures.
- Screening methods and data extraction.
- Quality assessment and data synthesis.
- Assessment of heterogeneity and drawing of conclusions.

Focused question

Which are the effects of the early implant placement in post-extraction sockets when compared with delayed implant placement, in terms of hard and/or soft tissue dimensional changes and in terms of implant survival and prosthesis success?

Study population

Patients with at least one implant placed after tooth extraction.

Types of interventions and comparisons

The surgical protocol considered for this evaluation was the early implant placement (type 2) protocol. This intervention was defined at a consensus workshop as "Implant placed following tooth extraction when the complete soft tissue healing of the socket (typically 4–8 weeks after extraction) has occurred" (Hammerle et al. 2004). In the present review, studies where implant placement occurred 4–8 weeks after tooth extraction

were included, but other protocols were also considered (i.e. implants placed between 3 days and 12 weeks after tooth extraction), as these interventions could not be considered as immediate placement (tooth extraction and implant placement in the same surgical procedure) or delayed placement, when the alveolar ridge is fully healed.

As in the early surgical protocol, bone augmentation techniques are frequently carried out, we also considered the outcomes of these interventions compared with no augmentation, as well as the outcomes of comparing different augmentation approaches. The specific bone augmentation technologies assessed in this study were: autologous bone grafts, bone substitutes (allogenic, xenogenic and synthetic grafts), barrier membranes, combinations, biological factors (platelet-rich plasma, bone-morphogenetic proteins, etc.) and soft tissue augmentation procedures.

Three types of comparisons were evaluated:

- Early implants vs. delayed implants.
- Augmentation vs. no augmentation at early implants.
- Various augmentation procedures at early implants.

Selection of studies

Studies needed to be conducted in patients, older than 18 years and in good general health, where at least one tooth needed to be extracted and replaced with dental implants. A minimum sample size (10 subjects per group) was established in an attempt to minimize the publication bias.

Clinical studies were selected if the study design consisted on RCTs, prospective cohort studies and case-control retrospective case series, where the early implant placement protocol had been used and the implants had been followed up at least 1 month after placing and loading the implant-supported restoration.

Outcome measures

The primary outcome variable was the bone dimensional changes occurring between implant placement and osseointegration, usually assessed at the time of second stage surgery or the placement of the restorations. These were assessed in terms of height, width or volume, either directly on the alveolar process (in millimetres or percentage), or indirectly, using standardized periapical radiographs or tomographic images, or by assessing the soft tissue dimensional changes assessed with a periodontal probe or with

standardized clinical photographs (in millimetres or percentage).

The following *secondary outcomes* were also assessed:

- Implant survival (%) and success (%) rates.
- Peri-implant tissue health (probing pocket depth [PPD], Plaque Index [PII], bleeding on probing [BoP]).
- Outcomes related with the aesthetic and restorative result, such as the occurrence of buccal mucosal recession or loss of interdental papilla evaluated with the (Jemt index) (Jemt 1997), or the occurrence of restorative complications.
- Occurrence of biological (peri-implant) diseases.

Search strategy

Three electronic databases (The National Library of Medicine [MEDLINE via Pubmed]; Embase and the Cochrane Central Register of Controlled Trials) were used to search for studies fulfilling the inclusion criteria, published between 1986 and February 2011.

The following search terms were used:

Population

```
{ (<[text words] Tooth> OR <[MeSH terms/all subheadings] "Tooth">) AND ([text words] Extraction) OR (<[Text words] Tooth extraction OR Extraction socket OR Alveolar socket OR dental extraction OR tooth removal OR socket OR ridge-socket OR post-extraction socket > OR <[MeSH terms/all subheadings] "Tooth Extraction" OR "Tooth socket">)}
```

Intervention

```
{ (<[text words] immediate-delayed AND implant OR "Dental Implants, Single-Tooth*" <[MeSH terms]>) OR (<[text words] immediate-delayed AND implant OR "Dental Implants, Single-Tooth*" <[MeSH terms]>) OR (<[text words] early implant AND implant OR "Dental Implants, Single-Tooth*" <[MeSH terms]>) AND [text words] Socket preservation OR Ridge preservation OR bone preservation OR socket seal OR Bone filler OR autologous bone grafts OR autogenous bone OR bone substitutes OR allogenic grafts OR allografts OR
```

```
xenogenic grafts OR xenografts OR synthetic grafts OR Barrier membranes OR membrane OR guided bone regeneration OR freeze dried bone allograft OR demineralized freeze dried bone allograft OR DFDBA OR FDBA OR Bio-Oss OR Bio-Oss Collagen OR Alloplast OR tricalciumphosphate OR cerasorb OR Bioglass OR polymeric OR collagen sponge OR Collage OR collagen fleece OR collagen plug OR collagen plugs OR Biogide OR Ossix OR soft tissues autografts OR connective tissue grafts OR punch OR free gingival graft OR soft tissues substitutes OR allogenic soft tissues OR
```

[patient AND intervention]

Only studies published in the English language were included. All reference lists of the selected studies were checked for cross-references.

The following journals were hand-searched for this review from January 1999 to February 2011: *Journal of Clinical Periodontology*, *Journal of Periodontology*, *Journal of Periodontal Research*, *Clinical Oral Implants Research*, *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants and Clinical Implant Dentistry and Related Research*.

Review methodology

Two reviewers (I. S. and M. G. G.) independently screened the titles and abstracts of all retrieved entries. Studies were selected when meeting the inclusion criteria, or when there was insufficient data in the title and abstract to make a clear decision. A full manuscript was obtained from the selected studies that were independently assessed by three reviewers (I. S., M. G. G., D. H.) to establish the final inclusion. Any disagreement was solved by discussion among the reviewers. The reasons for rejecting studies at this or at subsequent stages were recorded. To avoid the selection bias, the reviewers were blind to the name of the authors, institutions and journal titles. The selected studies underwent validity assessment, with special attention to duplicate publications using the same data source, to avoid a likely bigger impact of the same data in the global result.

Quality assessment

Based on the design and content of the selected studies, their quality was evaluated independently and in duplicate by two reviewers (I. S. and M. G. G.), who were blind to the name of the authors, institutions and journal titles.

Table 1 shows the different quality assessment criteria used for the selected randomized controlled trials. Following the recommendations by (Ten Heggeler et al. 2010), we utilized RCT-checklist of the CONSORT-statements (Schulz et al. 2010a, 2010b), the MOOSE-statements (Stroup et al. 2000) and the recommendations by (Needleman 1999; Esposito et al. 2001), together with the Cochrane checklist for assessing risk of bias (Higgins 2009). With these criteria, the studies were grouped into three different categories: low, unclear or high risk of bias.

Table 2 shows the different quality assessment criteria used for prospective cohort and case-control studies (Harris et al. 2001; Jancket et al. 2003; Paraskevas et al. 2008) together with the Strobe statement checklist (von Elm et al. 2007a, 2007b). With these criteria, the studies were graded as (i) adequate, (ii) inadequate and (iii) not listed and grouped

into three different categories: good, fair or poor quality.

Data extraction

Two reviewers (I. S. and M. G. G.) extracted the data independently using specially designed data extraction forms. Any disagreement was discussed, and a third reviewer (D. H.), was consulted when necessary. Authors of studies were contacted for clarification or missing information. Incomplete data were excluded until further clarification was available. When the results of a study were published more than once or results were detailed in a number of publications, the most complete data set was sought from all sources and was included only once.

Heterogeneity assessment

The statistical heterogeneity among studies was assessed using the Cochran Q-test (Cochran 1954) and two graphic methods (Galbraith and La'Abbé graphic, for dichotomous variables). In case of high heterogeneity values, a subgroups analysis was carried out. As a complement to the Q-test, the I^2 index (Higgins et al. 2003) was done to know the percentage of variation in the global estimate that was attributable to heterogeneity ($I^2 = 25\%$: low; $I^2 = 50\%$: moderate; $I^2 = 75\%$: high heterogeneity).

Data synthesis

To summarize and compare studies, data on the mean change in primary (bone and soft tissue level changes) and secondary outcome variables were statistically analysed. The study-specific estimates were pooled using both the fixed effect model (Mantel-Haenzel-Peto test) and the random effect model (DerSimonian-Laird test). If a significant heterogeneity were found, the random effect model was used. For continuous variables (bone level changes, soft tissue changes), weighted mean differences and 95% confidence intervals were used to summarize the data in each study. For dichotomous variables (e.g. successful implant placement), the estimates of the effect were expressed as risk ratios (RR)

or odds ratios (OR) together with their 95% confidence intervals.

Forest plots were created to illustrate the effects of the different studies and the global estimation of the meta-analysis.

STATA® 11.1 (StataCorp LP, Lakeway Drive, College Station, TX, USA) intercooled software was used to perform all analyses. Statistical significance was defined as a P -value < 0.05 .

The publication bias was evaluated using a Funnel plot and the Egger's linear regression method. A sensitivity analysis of the meta-analysis results was also performed (Tobias 1999).

Results

The initial search resulted in 401 papers. After an initial phase of screening (96.76% of coincidences between reviewers, $\kappa = 0.70$), 29 potentially relevant papers were identified and one more was added during hand-search (Schropp et al. 2005a, 2005b). Thirty full-text papers fulfilling the inclusion criteria were finally evaluated for suitability. After a thorough evaluation of the full-text manuscripts, eight papers were finally included (96.55% of agreement between reviewers, $\kappa = 0.93$) (Fig. 1).

From this selection, five papers from the same research group reported different results and/or different follow-up of the same material (Schropp et al. 2003a, 2003b, 2004, 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008). Two other papers were also produced by the same research group (Nemcovsky et al. 2000; Nemcovsky & Artzi 2002), but reporting different material. The final selection therefore consisted of four different investigations from three distinct research groups (Israel, Belgium and Denmark).

Tables 3a and b detail the design, patients, methods, outcome variables and source of funding of the selected studies. Three different study designs were used: RCT (publications by Schropp et al.), prospective cohort (Nemcovsky et al. 2000; Nemcovsky & Artzi 2002) and retrospective case-control (Cosyn & De Rouck 2009). The test groups included implants placed between 5 and 8 weeks after tooth extraction, together with the use of bone substitutes and barrier membranes (Nemcovsky et al. 2000; Cosyn & De Rouck 2009). In the studies by the Schropp group, however, the implant placement ranged between 3 and 15 days after tooth extraction in the test group, and 65–138 days in the control group. In these studies, autogenous

Table 1. Quality criteria for randomized clinical trials

Validity	Quality criteria
External	Representative population group
Internal	Eligibility criteria defined
	Random allocation
	Allocation concealment
	Blinded to the patient
	Blinded to the examiner
Statistical	Blinding during statistical analyses
	Reported loss to follow-up
	Number (or %) of drop-outs
	Treatment identical except for intervention
	Sample size and power calculation
Clinical validity	Point estimates presented for primary outcome
	Intention to treat analyses
	Statistical test
	Study design
	Evaluation method
	Reason for extraction
	Calibration examiner
	Reproducibility data shown
	Validated measurement

Table 2. Quality rating criteria for cohort studies

	Cohort studies
Participants	Inclusion and exclusion criteria Homogeneity between groups
Sample size	Rationale for study size, including practical and statistical considerations
Follow-up	Period of follow-up Percentage lost to follow-up: $<$, $\geq 20\%$, not listed
Outcomes	Measured in a standard, valid and reliable way
Statistical methods	Description of all statistical methods including those to control for confounding Description of how loss to follow-up and missing data were addressed

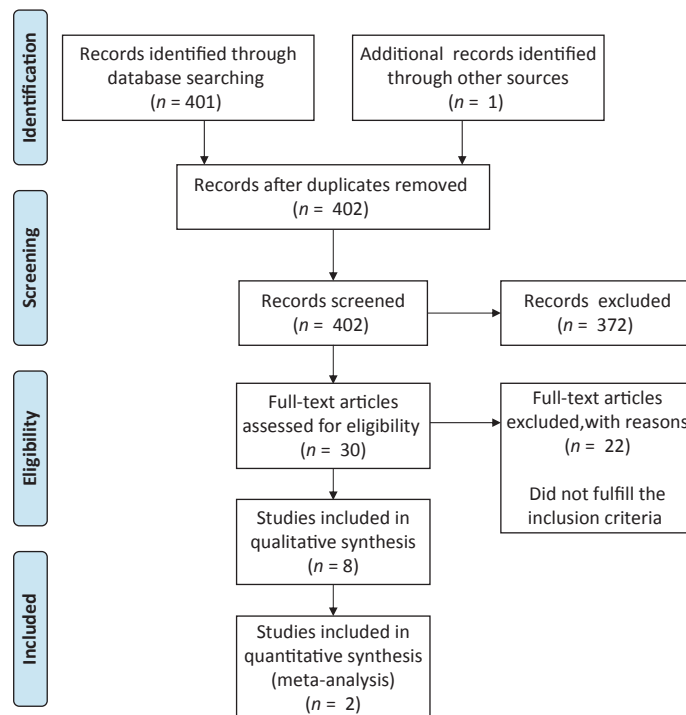


Fig. 1. Flow diagram (PRISMA format) of the screening and selection process.

bone chips were used to cover the exposed threads in the control group in the first surgery, and in both groups during the second surgery (3 months later). The control groups

also differed among studies. In the first study by Nemcovsky et al. (2000), there is a lack of control group, and it is a prospective case series where one or two implants have been

placed with the early placement protocol, but with a different bone augmentation technology. The second study by the same group is the real prospective cohort study, where implants placed with the early protocol are compared with a control group with a 6-month delayed implant protocol (Nemcovsky & Artzi 2002). In the series of studies from the Danish research group, the time of implant placement in the control group varied between 65 and 138 days after tooth extraction (Schropp et al. 2003a, 2003b, 2004, 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008). In the study by (Cosyn & De Rouck 2009), the control group are contra-lateral non-restored teeth.

Table 4 summarizes the data on the main outcome variable, the changes in hard tissue dimensions measured between implant placement and the second stage surgery. These data were evaluated in three of the eight selected studies and expressed as changes in height, width and area, as well as in frequency distributions expressed as differences in the percentage reduction of height and area.

The bone defects present during the early placement, mostly dehiscence-type defects, were treated using a combination of bovine bone mineral and resorbable collagen mem-

Table 3a. Methods, participants, interventions, outcomes, site and funding of the selected studies (first part)

Study	Method	Participants	Interventions	Outcomes	Site and funding
Nemcovsky et al. (2000)	Prospective cohort study Two study groups 6–8 weeks follow-up	21 individuals (–0) male/female: NA Aged 54.9 years Selected sites: maxillary teeth Smoking habit: NA Periodontal status: NA	Test: immediate-delayed implants (5–7 weeks post-extraction) + Bio-Oss® + BioGide® for two implants Control: immediate-delayed implants (5–7 weeks post-extraction) + Bio-Oss® + BioGide® for one implant	Hard tissue dimensions: defect height (mm), defect width (mm), defect area (mm ²), reduction in defect area (%), reduction in defect height (%) Implant survival Postoperative complications Periodontal probe: 15-mm colour coded periodontal probe	University based (Tel Aviv – Israel) Not available
Nemcovsky & Artzi (2002)	Prospective cohort study Three study groups 6–8 weeks follow-up	66 individuals (–2) male/female: NA Aged NA Selected sites: 1–3 proximal maxillary teeth Smoking habit: NA Periodontal status: NA	Test: immediate-delayed implants (4–6 weeks post-extraction) + Bio-Oss® + BioGide® Control: delayed implants (6 months post-extraction) + Bio-Oss® + BioGide® 3rd group: immediate implants (same day of extraction) + Bio-Oss® + BioGide®	Hard tissue dimensions: defect height (mm), defect width (mm), defect area (mm ²), reduction in defect area (%), reduction in defect height (%) Implant survival Postoperative complications Periodontal probe: milimetric periodontal probe	University based (Tel Aviv – Israel) Not available
Cosyn & De Rouck (2009)	Retrospective case–control study Two study groups 21 (6–68) months follow-up	27 individuals (–0) 9 male/18 female Aged NA Selected sites: 15–25 Smoking habit: NA Periodontal status: NA	Test: single implant placed 6–8 weeks post-extraction + Bio-Oss® + Bio-Gide® Control: non-restored contralateral tooth	Soft tissue dimensions: keratinized mucosa width, recession, mesial and distal papilla height Clinical peri-implant outcomes: plaque score (%), PPD, BoP Crown dimensions: length, width, facio-palatal Implant success Implant survival Postoperative complication Periodontal probe: CP 15 UNC	University based (Ghent – Belgium) Not explained

Table 3b. Methods, participants, interventions, outcomes, site and funding of the selected studies (second part)

Study	Method	Participants	Interventions	Outcomes	Site and funding
Schropp et al. (2003a, 2003b)	RCT Two study groups 3 months follow-up	Forty-seven individuals (–4) 21 male/26 female Aged 20–74 (mean: 48) Selected sites: 15–25/35–45 Smoking habit: NA Periodontal status: NA	Test: single implants placed 3–15 days (mean:10) after tooth extraction Control: single implants placed 99 days (65–138 days) after tooth extraction, with autogenous bone chips to cover exposed threads	Hard tissue dimensions: defect height (mm), defect width (mm), defect reduction (%), horizontal gap (mm) Implant survival Postoperative complications Periodontal probe: NA Patient satisfaction (VAS + check boxes)	University based (Aarhus – Denmark) Biomet 3i
Schropp et al. (2004)	RCT Two study groups 16–18 months follow-up	46 individuals (–5) 18 male/23 female Aged 23–75 (mean: 50) Same as Schropp et al. 2003a, 2003b	Test: same as Schropp et al. (2003a, 2003b) Control: single implants 3 months after tooth extraction	Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)	Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)
Schropp et al. (2005a)	RCT Two study groups 16–18 months follow-up	Forty-five individuals (–6) na male/na female Aged NA Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)	Test: same as Schropp et al. (2003a, 2003b) Control: single implants 3 months after tooth extraction	Soft tissue dimensions: % of complete papilla (modified Jemt Index) Crown dimensions: % of crowns with normal height Periodontal probe: NA	Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)
Schropp et al. (2005b)	RCT Two study groups 24 months follow-up	Forty-six individuals (–5) 21 male/25 female Aged NA Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)	Test: same as Schropp et al. (2003a, 2003b) Control: same as Schropp et al. (2004)	Hard tissue dimensions: bone level in mm (mesial and distal) Clinical peri-implant outcomes: buccal, mesial, distal, lingual PPD Implant survival Periodontal probe: NA Radiographic evaluation	Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)
Schropp & Isidor (2008)	RCT Two study groups 60 months follow-up	Forty-five individuals (–11) 21 male/24 female Aged 20–74 (mean: 48) Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)	Test: same as Schropp et al. (2003a, 2003b) Control: single implants 3 months after tooth extraction	Hard tissue dimensions: bone level in mm (mesial and distal), horizontal gap (mm) Soft tissue dimensions: % of complete papilla Clinical peri-implant outcomes: buccal, mesial, distal, lingual PPD Patient satisfaction Crown dimensions: % of crowns with normal height Implant survival Periodontal probe: NA Radiographic evaluation	Same as Schropp et al. (2003a, 2003b)

RCT, randomized clinical trials; NA, not available.

branes (Nemcovsky et al. 2000; Nemcovsky & Artzi 2002) or autogenous bone chips harvested from the adjacent bone (Schropp et al. 2003a, 2003b). In most cases, defect reduction was greater in the early placement group than in the delayed protocol, although only differences in the reduction of defect height, width and area were statistically significant (Nemcovsky & Artzi 2002). Similar results were obtained in three studies in terms of hard tissue dimensions, favouring the early placement protocol (Nemcovsky & Artzi 2002; Schropp et al. 2003a, 2003b; Schropp & Isidor 2008).

Table 5 summarizes the data on changes in soft tissue dimensions evaluated in three studies. The changes in keratinized mucosa width, marginal recession and papilla height, were only evaluated in one study (Cosyn & De Rouck 2009). The Danish

study only evaluated the papilla height using the Jemt modified index (Schropp et al. 2003a, 2003b).

The results tended to favour the delayed protocol, demonstrating greater keratinized mucosa width, less recession, greater mesial and distal papilla height (Cosyn & De Rouck 2009) and greater percentage of papilla fill (Schropp et al. 2005a, 2005b), although statistically significant differences were only reached when evaluating the distal papilla height ($P = 0.001$), and in this study, the comparison was made with a contralateral untreated control, rather than an implant-supported restoration (Cosyn & De Rouck 2009).

Table 6 summarizes the data on the changes in the peri-implant tissues reported in three studies (Schropp et al. 2003a, 2003b; Schropp & Isidor 2008; Cosyn & De Rouck 2009) evaluated through measurements of

PPD, BoP and plaque scores around the selected implants.

In the Belgian study (Schropp & Isidor 2008), implant-supported restorations demonstrated worse peri-implant tissue outcomes than the contralateral unrestored teeth, demonstrating higher plaque scores and statistically significant higher BoP scores in the control group ($P = 0.001$).

The studies from the Danish group reported data on probing depths at 2 years (Schropp et al. 2003a, 2003b) and 5 years (Schropp & Isidor 2008) after the implant-supported restoration. A continuous PPD reduction was observed from baseline to 2 and 5 years, with no differences between groups. For buccal and lingual sites, the test group (early protocol) showed a trend for a greater reduction in PPD than the control group (delayed protocol), whereas at the

Table 4. Outcome variables: changes in hard tissue dimensions, expressed as mean

Publication	Defect height reduction			Defect width reduction			Defect area reduction			% Defect height reduction			% Defect area reduction		
	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.
Nemcovsky et al. (2000)	6.10	5.57	+0.53	NA	3.60	3.21	+0.39	NA	23	19.9	+3.02	0.08	NA	97	97.05
Nemcovsky & Artzi (2002)	4.2	6	-1.8	0.031*	2.3	3.6	-1.3	0.041*	14.1	22.5	-8.4	>0.05	17.99	87.6	-8
Schropp et al. (2003a, 2003b)	1.5	3.3	-1.8	0.27	1.2	2.1	-0.9	0.27	NA	NA	NA	NA	61.6	NA	NA

Diff., difference between the control and the test results; a positive figure means a greater value for the control group; NA, not available.

* $P < 0.05$ was considered statistically significant.**Table 5. Outcome variables: changes in soft tissue dimensions, expressed as mean (SD)**

Publication	Keratinized mucosa width			Recession			Mesial papilla height			Distal papilla height			Jemt modified index (%)		
	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.
Schropp et al. (2005a)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	37	25	12
Schropp & Isidor (2008)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29	26	3
Cosyn & De Rouck (2009)	5.5 (1.9)	5.3 (1.8)	+0.2 (1.8)	0.673	0.1 (0.9)	0.2 (0.9)	+0.3 (1.2)	0.362	3.7	3.1	+0.4 (0.9)	NA	NA	NA	NA

Diff., difference between the control and the test results; a positive figure means a greater value for the control group; NA, not available.

* $P < 0.05$ was considered statistically significant.

mesial and distal sites, the changes favoured the control group.

Two studies reported data on patient satisfaction, both using a visual-analogue scale (VAS) (Schropp & Isidor 2008), although one also utilized a structured questionnaire (Schropp et al. 2004). At the 2-year evaluation, significantly higher patient satisfaction was reported in the test group, although these differences disappeared at 5 years (Table 7).

Table 8 reports the data on implant outcomes. Implant success defined after the Smith & Zarb (1989) criteria was reported in one study (Cosyn & De Rouck 2009). All implants placed were successful, although comparisons could not be done, as the control group was contralateral natural teeth. Implant survival was reported in the rest of the selected studies (Nemcovsky et al. 2000; Nemcovsky & Artzi 2002; Schropp et al. 2003a, 2003b, 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008). In the control groups, the survival percentages ranged from 95% to 97.5%, in comparison with the test groups from 91% to 100%.

Four studies reported data on postoperative complications (Nemcovsky et al. 2000; Nemcovsky & Artzi 2002; Schropp et al. 2003a, 2003b; Cosyn & De Rouck 2009). The early implant placement group demonstrated less postoperative complications in one study (8% vs. 31.8%) (Nemcovsky & Artzi 2002), whereas in the Danish studies, the opposite results was reported (13% vs. 0%) (Schropp et al. 2003a, 2003b, 2004, 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008). Complications were not comparable because in each study different postoperative complications were evaluated. In the Danish studies (Schropp et al. 2003a, 2003b), the most common complication in the test group was the temporary affection of the dental nerve in two cases with implants placed in the posterior mandible, whereas in the study by Nemcovsky & Artzi (2002), the most common complication was the early exposure of the healing screw. At the same time, Nemcovsky et al. (2000) reported that complications were more frequent when two contiguous implants were placed, whereas Cosyn & De Rouck (2009) described early exposure of the membrane in 4% of the cases.

Table 9 depicts data on crown dimensions. In the Danish studies, a significant difference favouring the early placement group was reported at the 1.5-year follow up (Schropp et al. 2005a, 2005b). These differences, however, decreased with time (Schropp & Isidor 2008). (Cosyn & De Rouck 2009) reported data on crown dimensions comparing

Table 6. Outcome variables: changes in clinical peri-implant outcomes, expressed as mean (SD)

Publication	Plaque score (%)				% BoP				PPD all sites			
	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value
Schropp et al. (2005a)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schropp & Isidor (2008)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		NA	NA	NA	NA	NA
Cosyn & De Rouck (2009)	18 (25)	14 (17)	+4 (19)	0.305	9 (16)	27 (21)	−18 (21)	0.001*	2.3 (0.3)	3.2 (0.6)	−0.9 (0.7)	0.001*

Publication	PPD mesial				PPD distal				PPD buccal				PPD lingual			
	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value
Schropp et al. (2005a)	0.2	0.6	−0.4	0.24	0.2	0.3	−0.1	0.66	0.2	0.5	0.3	0.16	0.6	1.4	0.8	0.06
Schropp & Isidor (2008)	0.1	0.5	−0.4	0.48	0.1	0.5	−0.4	0.48	0.5	1.1	0.6	0.12	0.7	1.5	0.8	0.29
Cosyn & De Rouck (2009)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

PPD, probing pocket depth; BoP, bleeding on probing; Diff, difference between the control and the test results: a positive figure means a greater value for the control group; NA, not available.
 * $P < 0.05$ was considered statistically significant.

implant-supported restorations with the contralateral teeth. Clinical crown length was not significantly different between implant crowns and teeth, although in terms of crown, width differences almost reached the level of significance. The bucco-lingual dimension was on average, 0.4 mm smaller for implant-supported crowns, when compared with contralateral teeth, these differences being statistically significant.

Meta-analysis was carried out for the evaluation of the primary outcomes, as well as in the secondary outcome variable implant survival, by comparing the early placement protocol (IDP) and the delayed protocol (DP). With regard to the primary outcome (hard tissue changes), only two of the included studies (Nemcovsky & Artzi 2002; Schropp et al. 2003a, 2003b) showed similar comparisons and reported the same outcome variables: the reduction in defect bone height and the reduction in defect bone width. As the size of the defects of the two groups was different at baseline, the percentage of reduction, calculated as (size at baseline – size at second stage surgery)/size at baseline $\times 100$, was used as outcome variable. Fig. 2 shows the forest plots depicting the percentage reduction in defect bone height. Both studies showed a greater percentage of reduction in defect height in the early group than in the delayed group. In the Danish study (Schropp et al. 2003a, 2003b), a non-significant mean difference of 8.4% (95% CI: from −21.91 to 38.71) was observed between groups. In the Israeli study, a significant difference of 13.6% (95% CI: from 3.85 to 23.35) was

reported (Nemcovsky & Artzi 2002). The combined result (fixed effects model) was 13.11% (95% CI: from 3.83 to 22.4; $P = 0.057$), without detecting significant heterogeneity ($I^2 = 0\%$; $\tau^2 = 0$; Q-test P -value = 0.749). Even though the sample sizes in the two groups from both studies were similar, the variability of the data was different. The Israeli study reported smaller standard deviations, and hence, the relative weights of the two studies were 90.6% and 9.4% respectively (Nemcovsky & Artzi 2002; Schropp et al. 2003a, 2003b). As only two studies were available, no further analyses (such as cumulative meta-analysis, sensitivity analysis, publication bias) were performed.

Figure 3 shows the forest plots depicting the percentage reduction in defect bone width. Both studies found a greater percentage of reduction in defect width in the early group compared with the delayed group, whereas in the Danish study, the difference of 20.5% between test and control groups (95% CI: from −17.87 to 58.87) was not statistically significant (Schropp et al. 2003a, 2003b); in the Israeli study a smaller percentage reduction 19.83% (95% CI: from 13.85 to 25.81) was statistically significant (Nemcovsky & Artzi 2002). The global mean difference after combining both studies (fixed effects model) was 19.85% (95% CI: from 13.93 to 25.76; $P = 0.000$). No heterogeneity was detected ($I^2 = 0\%$; $\tau^2 = 0$; Q-test P -value = 0.973). Due to the considerable variability of the data reported by (Schropp et al. 2003a, 2003b), its relative weight to the

meta-analysis was 2.37%. The study of (Nemcovsky & Artzi 2002) provided 97.63% of the global estimation.

Figure 4 shows the forest plots depicting the percentage in implant survival from the two studies reporting similar follow-up periods (Nemcovsky & Artzi 2002; Schropp et al. 2005a, 2005b). Comparisons were computed with a constant continuity correction ($k = 0.5$) for studies with zero events, as Nemcovsky reported no implant failure in the early placement group. Although the survival rates were higher in the test group, the differences between the test and control groups were not significant (RR = 1.02, 95% CI: 0.96–1.1). The Danish study (Schropp et al. 2005a, 2005b), however, showed the opposite results, with a higher survival rate for the delayed group, also non-significant (RR = 0.95, 95% CI: 0.82–1.11). No heterogeneity was present ($I^2 = 0\%$; $\tau^2 = 0$; Q-test P -value = 0.411), and thus, the fixed effects model was chosen. The pooled RR was 1.01 (95% CI: 0.95–1.08; $P = 0.698$), showing that the implant survival percentages were very similar for both protocols. The relative weights of each study differed, being 16.38% for Schropp et al. (2005a, 2005b) and 83.62% for Nemcovsky & Artzi (2002), as the number of implants in the study by Nemcovsky & Artzi (2002) ($n_{IDP} = 39$; $n_{DP} = 40$) almost doubled the number of implants used by Schropp et al. (2005a, 2005b) ($n_{IDP} = 23$; $n_{DP} = 23$), which also showed wider confidence intervals.

Tables 10 and 11 depict the quality criteria used to evaluate the quality of the selected

Table 7. Outcome variables: patient satisfaction, as evaluated with visual analogue scale and expressed as median

Publication	Whole period unpleasantness			Satisfaction with restoration			Appearance			Whole period time			Overall experience		
	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	P-value
Schropp et al. (2004)	87	80	-7	>0.05	93	96	-3	<0.05*	93	96	-3	<0.05*	90	96	<0.05*
Schropp & Isidor (2008)	NA	NA	NA	NA	96	96.5	-0.5	0.7	93	96	-3	0.41	95	95.5	0.52

Diff., difference between the control and the test results; a positive figure means a greater value for the control group; NA, not available.

*P < 0.05 was considered statistically significant.

Table 8. Outcome variables: implant survival, success (according to Smith & Zarb 1989) and complications rate

Publication	% Implant success		% Implant survival		% Postoperative complication	
	Control	Test	Control	Test	Control	Test
Nemcovsky et al. (2000)	NA	NA	100	NA	0	NA
Nemcovsky & Artzi (2002)	NA	NA	100	97.5	8	31.8
Schropp et al. (2003a, 2003b)	NA	NA	91	96	13	0
Schropp et al. (2004)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schropp et al. (2005a)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schropp et al. (2005b)	NA	NA	91	96	NA	NA
Schropp & Isidor (2008)	NA	NA	91	95	NA	NA
Cosyn & De Rouck (2009)	100	–	NA	NA	4	NA

NA, not available.

RCTs and prospective cohort and case-control retrospective studies. The evaluation of the quality of the RCT indicates that it has a high potential of bias (Schropp et al. 2003a, 2003b; Schropp et al. 2004; Schropp et al. 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008), whereas the prospective cohort study (Nemcovsky & Artzi 2002) and the case-control retrospective study (Cosyn & De Rouck 2009) were categorized as poor quality studies.

Discussion

The results from this systematic review suggest that the early implant placement protocol may offer advantages with regard to preserving the hard and soft tissues around the implants. The meta-analysis demonstrated a pooled mean difference between groups of 13.11% reduction in defect bone height, and 19.85% of reduction of defect bone width favouring the early placement group. The results from this meta-analysis, however, should be interpreted with caution, as only two studies were combined. Although no statistical heterogeneity was found when combining the studies, the *Q* statistic and *I*² index used have a limited power to detect true heterogeneity among studies when the meta-analysis includes a small number of studies (Cornwell 1993). The imbalance in the relative weights of each pair of combined studies is another factor that may affect the validity of this meta-analysis.

The preservation of the width and height of the bone around an implant may not be critical in our ability to place a dental implant or in the long-term success and survival of the implant-supported restorations, but it may be of great relevance when implants are placed to restore missing teeth in aesthetically relevant areas. This aesthetic

challenge is based on a variety of local risk factors that are often present in the anterior maxilla. Recent studies have clearly shown that the facial bone in the anterior maxilla is usually very thin (≤ 1 mm) (Huynh-Ba et al. 2010; Januario et al. 2011), and experimental and clinical studies have demonstrated that thin buccal bone will be quickly resorbed within 4–8 weeks following tooth extraction leading to a reduction in bone height (Schropp et al. 2003a, 2003b; Araujo & Lindhe 2005; Nevins et al. 2006). This fact clearly underlines the need of bone augmentation whenever implants are placed in critically aesthetic areas in the anterior maxilla. All these factors make this implant placement protocol very attractive, because it not only preserves the bone height and width of the ridge, when compared with the delayed protocol, as shown in this systematic review but also provides enough keratinized mucosa to allow for a successful bone augmentation procedure during the implant placement. The results of augmentation techniques depend on a tension-free primary wound closure, which would protect the biomaterials and regenerative technologies utilized. During the healing period of 4–8 weeks after tooth extraction, an additional amount of keratinized mucosa will develop in the extraction site (Schropp et al. 2003a, 2003b) that will enable the elevation of an intact flap and a tension-free closure without altering the mucogingival line, when the implants are placed with this early placement protocol, also allowing for the required bone augmentation technique in conjunction with the placement of the implant.

Within this context of improved aesthetic results, the assessment of patient-related becomes very important. In this systematic review, two studies reported data on patient satisfaction, although no data pooling was possible. Two studies assessed the same population at two different follow-up periods, at

Table 9. Outcome variables: crown dimensions, expressed as mean (SD)

Publication	Crown length			Crown width			Facio-palatal dimension			% Adequate crown height		
	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value	Control	Test	Diff.	P-value
Schropp et al. (2005a)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5	15	-10	0.04*
Schropp & Isidor (2008)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25	5	+20	NA
Cosyn & De Rouck (2009)	9.7 (1.5)	10 (1.7)	-0.3	0.266	7.6 (1.2)	7.8 (1.4)	-0.2	0.056	NA	NA	NA	NA

Diff., difference between the control and the test results; a positive figure means a greater value for the control group; NA, not available.
**P* < 0.05 was considered statistically significant.

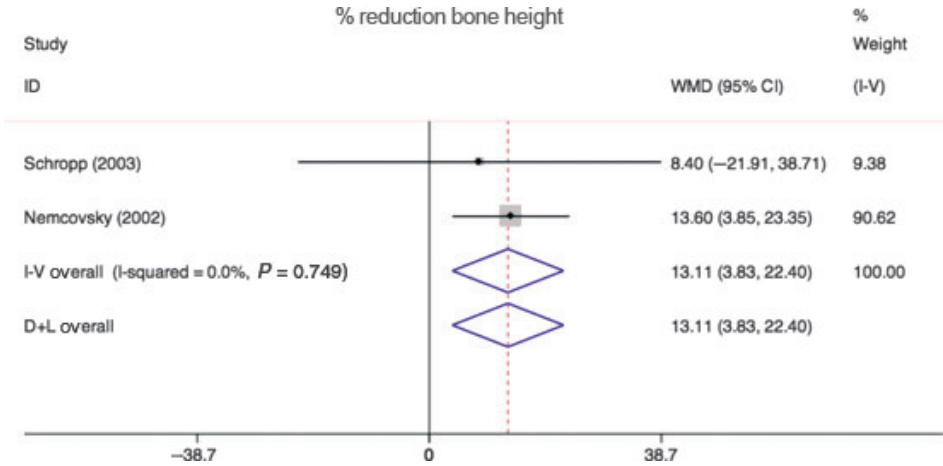


Fig. 2. Meta-analysis: changes in bone height.

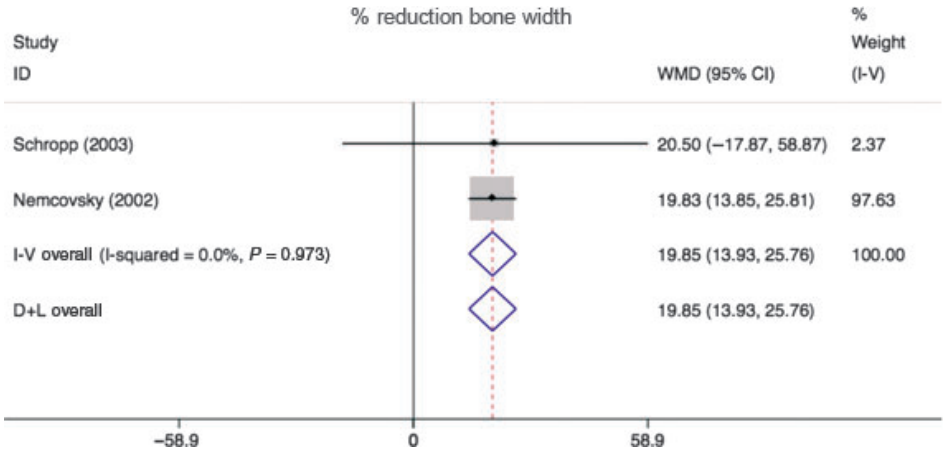


Fig. 3. Meta-analysis: changes in bone width.

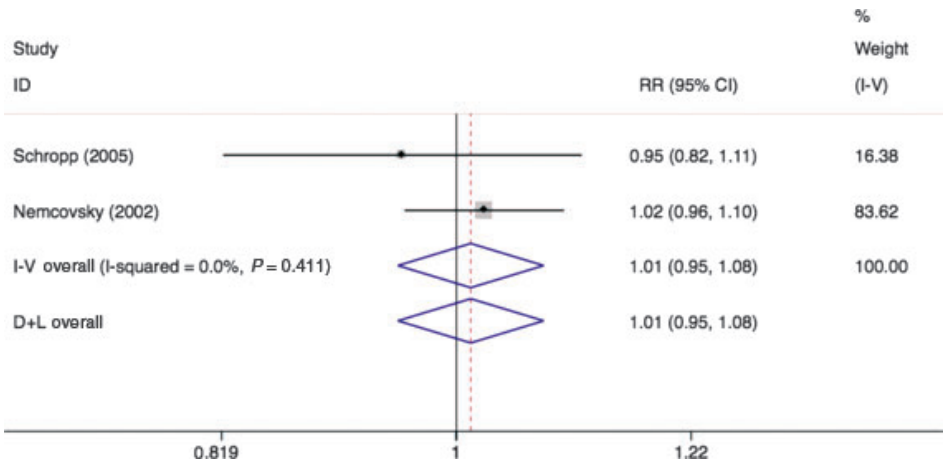


Fig. 4. Meta-analysis: implant survival.

Table 10. Quality assessment: randomized clinical trials

Publication	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Risk of bias
Schropp et al. (2003a, 2003b)	No	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	High potential
Schropp et al. (2004)	No	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	High potential
Schropp et al. (2005a)	No	Unclear	Yes (single: examiner)	No	Yes	No	High potential
Schropp et al. (2005b)	No	Unclear	Yes (single: examiner)	Yes	Yes	No	High potential
Schropp & Isidor (2008)	No	Unclear	Yes (single: examiner)	Yes	Yes	No	High potential

Table 11. Quality assessment: observational studies

Publication	Inclusion/exclusion criteria	Homogeneity between groups	Rationale for study size	Lost to follow-up (%)	Statistics: description/confounding	Addressing lost/missing data	Quality
Cosyn & De Rouck (2009)	Yes	No	Unclear	6.3	No	Not applicable	Poor
Nemcovsky & Artzi (2002)	No	No	Unclear	0	No	Unclear	Poor
Nemcovsky et al. (2000)	No	Not available	Unclear	Unclear	No	Unclear	Poor

2 and 5 years (Schropp et al. 2004; Schropp & Isidor 2008), while one other study (Cosyn & De Rouck 2009) assessed the overall patient aesthetic satisfaction, but the comparison was not with another implant placement protocol, but with the contralateral natural teeth. In both studies, patients showed a high degree of satisfaction. In the Schropp studies, at the 2-year follow-up (Schropp et al. 2004), patients were significantly more satisfied with the early placement protocol, both in terms of the appearance with the restoration and the overall experience with the treatment. These differences, however, were lost at the 5-year follow-up (Schropp & Isidor 2008).

Although the results in terms of aesthetic outcomes and stability of soft tissues are very limited in this systematic review, as these outcomes were not measured in the selected studies, several published prospective case series have reported intermediate to long-term excellent aesthetic results (Buser et al. 2008a, 2008b; Buser et al. 2009; Buser et al. 2011).

In a prospective case series replacing single-tooth in the anterior maxilla using the early placement protocol, aesthetic outcomes were reported at 1 and 3 years after placing the definitive crown using the PES aesthetic score index (Belser et al. 2009). Of 20 patients, only one (5%) patient demonstrated minor mucosal recession between 0.5 and 1 mm at the 3-year examination (Buser et al. 2009; Buser et al. 2011). The stability of the facial mucosa margin was also confirmed clinically and measured on casts. Similarly, standardized periapical radiographs demonstrated minimal interdental bone. These results confirm similar favourable data of a

previous retrospective study (Buser et al. 2008a, 2008b) in 45 patients using the same surgical approach, also showing a low risk for facial recession and minimal interdental bone loss after 2–4 years of follow up. In these studies, bone augmentation was always carried out in conjunction with the placement of the implant using the concept of GBR, with the application of a combination of an autogenous graft and a low-substitution bone filler (deproteinized bovine bone mineral), covered with a resorbable non-crosslinked porcine collagen membrane.

This concept of bone augmentation with the use of a xenogeneic bone graft and a resorbable barrier membrane, in conjunction with an early implant placement protocol, was carried out in the study that provided higher percentages in the pooled results for the main outcome variables as shown in this systematic review (Nemcovsky et al. 2002).

Even though the available scientific evidence included in this systematic review would support the use of the early implant placement protocol, the inherent limitations of the available data must be highlighted. The most important limitation is the limited number of included investigations. Even though eight studies were included in the review, five of them reported different results or different follow-up from the same investigation (Schropp et al. 2003a, 2003b, 2004, 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008) and therefore, only data from four independent investigations were analysed. Another important limitation is the high heterogeneity among the studies, not only with regard to its design and methodology, but also to the definitions of the study groups and outcome variables. After strictly following the

classification from the consensus workshop defining the three surgical protocols of implant installation after tooth extraction (Hammerle et al. 2004), only the Israeli studies used a period of 4–7 weeks after tooth extraction to define the early placement group (Nemcovsky et al. 2000; Nemcovsky & Artzi 2002), whereas the five Danish studies (Schropp et al. 2003a, 2003b; Schropp et al. 2004; Schropp et al. 2005a, 2005b; Schropp & Isidor 2008) placed the implants of this treatment group between 1 day and 4 weeks after tooth extraction, and the Belgium study (Cosyn & De Rouck 2009) placed it between 6 and 8 weeks. To be inclusive, we included all these healing periods after the tooth extraction as belonging to the early placement group, but it is impossible to know whether these different placing times have any influence on the reported results. Differences were even more evident among the control groups. In the Danish studies, the control group was defined as implants placed between 65 and 188 days (approximately 9–27 weeks), whereas the Israeli studies allowed 6 months (24 weeks) of healing, and the Belgium study used as controls non-restored contralateral teeth. In addition, the quality assessment of the included studies also does not allow for strong conclusions, as the only RCT demonstrated a high potential of bias, and both the prospective cohort and case-control studies were categorized as poor quality studies.

Within these limitations, the following conclusions of this systematic review can be drawn:

1. The early implant placement protocol may offer advantages in terms of soft and

hard tissues changes, when compared with the delayed implant placement protocol.

2. In light of the scarcity and quality of the available scientific evidence, well-designed, high quality, randomized clinical trials are needed to provide data allowing the estab-

lishment of clinical recommendations regarding implant placement protocols after tooth extraction.

References

- Araujo, M.G. & Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* **32**: 212–218.
- Becker, W., Becker, B.E. & Caffesse, R. (1994) A comparison of demineralized freeze-dried bone and autologous bone to induce bone formation in human extraction sockets. *Journal of Periodontology* **65**: 1128–1133.
- Belser, U.C., Grütter, L., Vailati, F., Bornstein, M. M., Weber, H.-P. & Buser, D. (2009) Outcome evaluation of early placed maxillary anterior single-tooth implants using objective esthetic criteria: a cross-sectional, retrospective study in 45 patients with a 2- to 4-year follow-up using pink and white esthetic scores. *Journal of Periodontology* **80**: 140–151.
- Block, M.S. & Kent, J.N. (1991) Placement of endosseous implants into tooth extraction sites. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **49**: 1269–1276.
- Buser, D., Bornstein, M.M., Weber, H.P., Grütter, L., Schmid, B. & Belser, U.C. (2008a) Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: a cross-sectional, retrospective study in 45 subjects with a 2- to 4-year follow-up. *Journal of Periodontology* **79**: 1773–1781.
- Buser, D., Chen, S.T., Weber, H.P. & Belser, U.C. (2008b) Early implant placement following single-tooth extraction in the esthetic zone: biologic rationale and surgical procedures. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **28**: 441–451.
- Buser, D., Halbritter, S., Hart, C., Bornstein, M. M., Grutter, L., Chappuis, V. & Belser, U.C. (2009) Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: 12-month results of a prospective study with 20 consecutive patients. *Journal of Periodontology* **80**: 152–162.
- Buser, D., Wittneben, J., Bornstein, M.M., Grütter, L., Chappuis, V. & Belser, U.C. (2011) Stability of contour augmentation and esthetic outcomes of implant-supported single crowns in the esthetic zone: 3-year results of a prospective study with early implant placement postextraction. *Journal of Periodontology* **82**: 342–349.
- Chen, S.T. & Buser, D. (2009) Clinical and esthetic outcomes of implants placed in postextraction sites. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **24** (Suppl.): 186–217.
- Chen, S.T., Wilson, T.G., Jr & Hammerle, C.H. (2004) Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **19**: 12–25.
- Cochran, W.G. (1954) Some methods for strengthening the common χ^2 tests. *Biometrics* **10**: 417–451.
- Cornwell, J.M. (1993) Monte carlo comparisons of three tests for homogeneity of independent correlations. *Educational and Psychological Measurement* **53**: 605–618.
- Cosyn, J. & De Rouck, T. (2009) Aesthetic outcome of single-tooth implant restorations following early implant placement and guided bone regeneration: crown and soft tissue dimensions compared with contralateral teeth. *Clinical Oral Implants Research* **20**: 1063–1069.
- Covani, U., Bortolaia, C., Barone, A. & Sbordone, L. (2004) Bucco-lingual crestal bone changes after immediate and delayed implant placement. *Journal of Periodontology* **75**: 1605–1612.
- von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C. & Vandenbroucke, J.P. (2007a) The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **370**: 1453–1457.
- von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C. & Vandenbroucke, J.P. (2007b) Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (strobe) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* **335**: 806–808.
- Esposito, M., Coulthard, P., Worthington, H.V. & Jokstad, A. (2001) Quality assessment of randomized controlled trials of oral implants. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **16**: 783–792.
- Esposito, M., Grusovin, M.G., Polyzos, I.P., Felice, P. & Worthington, H.V. (2010) Interventions for replacing missing teeth: dental implants in fresh extraction sockets (immediate, immediate-delayed and delayed implants). *Cochrane Database of Systematic Reviews*: CD005968.
- Esposito, M., Hirsch, J.M., Lekholm, U. & Thomson, P. (1998) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (i). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences* **106**: 527–551.
- Fugazzotto, P.A. (2005) Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 72 to 133 months. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **20**: 77–83.
- Hammerle, C.H., Chen, S.T. & Wilson, T.G., Jr (2004) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **19** (Suppl.): 26–28.
- Harris, R.P., Helfand, M., Woolf, S.H., Lohr, K.N., Mulrow, C.D., Teutsch, S.M. & Atkins, D. (2001) Current methods of the us preventive services task force: a review of the process. *American Journal of Preventive Medicine* **20**: 21–35.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. (eds). (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. Available from www.cochrane-handbook.org (accessed 31 May 2010).
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., Deeks, J.J. & Altman, D.G. (2003) Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ* **327**: 557–560.
- Huynh-Ba, G., Pietursson, B.E., Sanz, M., Cecchinato, D., Ferrus, J., Lindhe, J. & Lang, N.P. (2010) Analysis of the socket bone wall dimensions in the upper maxilla in relation to immediate implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **21**: 37–42.
- Janket, S.J., Baird, A.E., Chuang, S.K. & Jones, J.A. (2003) Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* **95**: 559–569.
- Januario, A.L., Duarte, W.R., Barriviera, M., Mesti, J.C., Araujo, M.G. & Lindhe, J. (2011) Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clinical Oral Implants Research* **22**: 1168–1171.
- Jemt, T. (1997) Regeneration of gingival papillae after single-implant treatment. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **17**: 326–333.
- Kan, J.Y., Rungcharassaeng, K., Sclar, A. & Lozada, J.L. (2007) Effects of the facial osseous defect morphology on gingival dynamics after immediate tooth replacement and guided bone regeneration: 1-year results. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **65**: 13–19.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D.G. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Journal of Clinical Epidemiology* **62**: 1006–1012.
- Needleman, I. (1999) Consort. Consolidated standards of reporting trials. *British Dental Journal* **186**: 207.
- Nemcovsky, C.E. & Artzi, Z. (2002) Comparative study of buccal dehiscence defects in immediate, delayed, and late maxillary implant placement with collagen membranes: clinical healing between placement and second-stage surgery. *Journal of Periodontology* **73**: 754–761.
- Nemcovsky, C.E., Artzi, Z., Moses, O. & Gelernter, I. (2000) Healing of dehiscence defects at delayed-immediate implant sites primarily closed by a rotated palatal flap following extraction. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **15**: 550–558.
- Nemcovsky, C.E., Artzi, Z., Moses, O. & Gelernter, I. (2002) Healing of marginal defects at implants placed in fresh extraction sockets or after 4–6 weeks of healing. A comparative study. *Clinical Oral Implants Research* **13**: 410–419.

- Nevins, M., Camelo, M., De Paoli, S., Friedland, B., Schenk, R.K., Parma-Benfenati, S., Simion, M., Tinti, C. & Wagenberg, B. (2006) A study of the fate of the buccal wall of extraction sockets of teeth with prominent roots. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **26**: 19–29.
- Paraskevas, S., Huizinga, J.D. & Loos, B.G. (2008) A systematic review and meta-analyses on c-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**: 277–290.
- Rosenquist, B. & Ahmed, M. (2000) The immediate replacement of teeth by dental implants using homologous bone membranes to seal the sockets: clinical and radiographic findings. *Clinical Oral Implants Research* **11**: 572–582.
- Rosenquist, B. & Grenthe, B. (1996) Immediate placement of implants into extraction sockets: implant survival. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **11**: 205–209.
- Ross, S.E., Crossetti, H.W., Gargiulo, A.W. & Ledakis, J.S. (1989) The use of the ross implant in an immediate extraction site. *CDS Review* **82**: 64–68.
- Sanz, M., Cecchinato, D., Ferrus, J., Pjetursson, E.B., Lang, N.P. & Lindhe, J. (2009) A prospective, randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometry placed into extraction sockets in the maxilla. *Clinical Oral Implants Research* **21**: 13–21.
- Schropp, L. & Isidor, F. (2008) Clinical outcome and patient satisfaction following full-flap elevation for early and delayed placement of single-tooth implants: a 5-year randomized study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **23**: 733–743.
- Schropp, L., Isidor, F., Kostopoulos, L. & Wenzel, A. (2004) Patient experience of, and satisfaction with, delayed-immediate vs. Delayed single-tooth implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **15**: 498–503.
- Schropp, L., Isidor, F., Kostopoulos, L. & Wenzel, A. (2005a) Interproximal papilla levels following early versus delayed placement of single-tooth implants: a controlled clinical trial. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **20**: 753–761.
- Schropp, L., Kostopoulos, L. & Wenzel, A. (2003a) Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: a prospective clinical study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **18**: 189–199.
- Schropp, L., Kostopoulos, L., Wenzel, A. & Isidor, F. (2005b) Clinical and radiographic performance of delayed-immediate single-tooth implant placement associated with peri-implant bone defects. A 2-year prospective, controlled, randomized follow-up report. *Journal of Clinical Periodontology* **32**: 480–487.
- Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L. & Karring, T. (2003b) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **23**: 313–323.
- Schulz, K.F., Altman, D.G. & Moher, D. (2010a) Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstetrics and Gynecology* **115**: 1063–1070.
- Schulz, K.F., Altman, D.G. & Moher, D. (2010b) Consort 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Journal of Clinical Epidemiology* **63**: 834–840.
- Smith, D.E. & Zarb, G.A. (1989) Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *Journal of Prosthetic Dentistry* **62**: 567–572.
- Stroup, D.F., Berlin, J.A., Morton, S.C., Olkin, I., Williamson, G.D., Rennie, D., Moher, D., Becker, B.J., Sipe, T.A. & Thacker, S.B. (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (moose) group. *JAMA* **283**: 2008–2012.
- Takeshita, F., Iyama, S., Ayukawa, Y., Suetsugu, T. & Oishi, M. (1997) Abscess formation around a hydroxyapatite-coated implant placed into the extraction socket with autogenous bone graft. A histological study using light microscopy, image processing, and confocal laser scanning microscopy. *Journal of Periodontology* **68**: 299–305.
- Ten Heggeler, J.M., Slot, D.E. & Van der Weijden, G.A. (2010) Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, **22**: 779–788.
- Tobias, A. (1999) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the prisma statement. *Stata Technical Bulletin* **47**: 15–17.
- Yukna, R.A. (1991) Clinical comparison of hydroxyapatite-coated titanium dental implants placed in fresh extraction sockets and healed sites. *Journal of Periodontology* **62**: 468–472.
- Zitzmann, N.U., Scharer, P. & Marinello, C.P. (1999) Factors influencing the success of gbr. Smoking, timing of implant placement, implant location, bone quality and provisional restoration. *Journal of Clinical Periodontology* **26**: 673–682.

Artículo #2: Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martínez, A., Sanz, M., Herrera, D. (2013) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 40: 227-241.

Revisión sistemática sobre los efectos de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular, comparado con raspado y alisado radicular solo, en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica.

Objetivo: Actualizar la evidencia científica disponible acerca de la eficacia de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica.

Material y métodos: Se seleccionaron 56 artículos que pertenecían a 52 estudios de investigación. En todos los estudios se evaluaron los cambios en la profundidad de sondaje (PS) y en el nivel de inserción clínico (NIC) y, en la mayoría, el índice de placa (PII) y/o el sangrado al sondaje (SAS). Con la información obtenida de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión se realizaron diferentes meta-análisis.

Resultados: El efecto global de la aplicación subgingival de antimicrobianos fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$) tanto para cambios en PS como en NIC con una media ponderada de -0,407 y -0,310 mm, respectivamente. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas para cambios en SAS y PII. La aplicación subgingival de fibras de tetraciclina, doxiciclina de liberación sostenida y minociclina demostró un beneficio significativo en la reducción de PS (media ponderada entre 0,5 y 0,7 mm). El resto de las variables evaluadas demostraron una alta heterogeneidad. La aplicación local de clorhexidina y metronidazol mostró un efecto mínimo al compararlo con el placebo (media ponderada entre 0,1 y 0,4 mm).

Conclusión: La evidencia científica apoya el uso de antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular en localizaciones profundas o recurrentes, principalmente, aquellos que empleen vehículos con una liberación sostenida probada del antimicrobiano.

A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis

Paula Matesanz-Pérez¹,
María García-Gargallo¹,
Elena Figuero¹,
Antonio Bascones-Martínez^{1,3},
Mariano Sanz² and David Herrera²

¹Graduate Periodontology, Faculty of Odontology, University Complutense, Madrid, Spain; ²ETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain; ³“Host Response in Oral and Periodontal Pathology” Research Group, University Complutense, Madrid, Spain

Matesanz-Pérez P, García-Gargallo M, Figuero E, Bascones-Martínez A, Sanz M, Herrera D. A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2013; 40: 227–241. doi: 10.1111/jcpe.12026.

Abstract

Aims: To update the existing scientific evidence on the efficacy of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis.

Material and Methods: Fifty-six papers were selected, reporting data from 52 different investigations. All the studies reported changes in probing pocket depth (PPD) and clinical attachment level (CAL) and most in plaque index (PII) and/or bleeding on probing (BOP). Meta-analyses were performed with the data retrieved from the studies fulfilling the inclusion criteria.

Results: The overall effect of the subgingival application of antimicrobials was statistically significant ($p = 0.000$) for both changes in PPD and CAL with a weighted mean difference (WMD) of -0.407 and -0.310 mm respectively. No significant differences occurred for changes in BOP and PII. Subgingival application of tetracycline fibres, sustained released doxycycline and minocycline demonstrated a significant benefit in PPD reduction (WMD between 0.5 and 0.7 mm). The rest of the tested outcomes demonstrated a high heterogeneity. The local application of chlorhexidine and metronidazole showed a minimal effect when compared with placebo (WMD between 0.1 and 0.4 mm).

Conclusions: The scientific evidence supports the adjunctive use of local antimicrobials to debridement in deep or recurrent periodontal sites, mostly when using vehicles with proven sustained release of the antimicrobial.

Key words: chronic periodontitis; local antimicrobials; meta-analysis; scaling and root planing; systematic review

Accepted for publication 21 September 2012

Conflict of interest and source of funding statement

The authors declare that they have no conflict of interests.
This research was self-supported by the ETEP Research group.

The gold standard in the treatment of periodontitis is mechanical debridement of the pockets by scaling and root planing (SRP) (Hung & Douglass 2002). This approach is a demanding therapeutic procedure and it has limitations, mainly related with the inability

to access to deep pockets and furcations and to eliminate certain pathogens (Caffesse et al. 1986, Greenstein 2000). Moreover, there are well-documented secondary effects (gingival recession, loss of tooth substance, dentin hypersensitivity, etc.) (Haffajee

et al. 1997). To overcome these limitations, different adjunctive therapies have been proposed, mainly the use of systemic or local antimicrobial agents (Quirynen et al. 2002, Bonito et al. 2005, Cosyn & Wyn 2006). Adjunctive systemic antimicrobials may improve clinical outcomes (Herrera et al. 2002, 2008, Haffajee et al. 2003), especially in particular disease conditions (Sanz & Teughels 2008); however, their use is not free of risks, and hence, they should be indicated for certain situations under optimal conditions (Herrera et al. 2002, 2008). Local application of antimicrobials has been indicated in localized forms of periodontitis and in non-responding and recurrent sites (Walker et al. 1993, Killoy 2002, Bonito et al. 2005), as in generalized periodontitis their application may be cumbersome and time consuming. The scientific rationale, therefore, is to support the mechanical treatment in these localized sites by further reducing the number of bacteria, while diminishing the adverse effects and dependence on patient's compliance associated with the use of systemic antimicrobials (Hanes & Purvis 2003).

Previous systematic reviews have demonstrated a significant beneficial effect on the adjunctive use of local antimicrobials when compared with SRP alone. The clinical magnitude of the effect, however, was limited, which raises the question of efficacy (Hanes & Purvis 2003, Bonito et al. 2005). In addition, the reported results were heterogeneous, both when comparing different products, as well as among studies assessing the same antimicrobial, and this prompted the authors to foster new randomized clinical trials (RCTs) evaluating further agents and/or formulations in targeted population (Hanes & Purvis 2003). After these publications, relevant studies have been published and it is, therefore, the aim of this investigation to update the existing information on the efficacy of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis.

Material and Methods

Focused question

The following PICO question was constructed: "what are the effects of local antimicrobials as adjuncts to

subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone or plus placebo, in chronic periodontitis patients, in terms of clinical outcomes?"

Inclusion criteria for studies

Studies were included if they:

- tested one or more antimicrobial agents as adjuncts to SRP (test intervention);
- had a control group that received the same SRP as the treatment group, alone or with a placebo (control intervention);
- reported clinical outcomes for specified, fixed time periods, and when multiple antimicrobials were tested, outcomes were reported for each agent separately; and
- both parallel and split-mouth designs were accepted, if they included healthy patients with chronic or "adult" periodontitis.

Studies were excluded if they:

- included systemic antimicrobials as an intervention;
- used local anti-infective therapy alone (monotherapy);
- used non-sustained release vehicles; and
- extended the time between SRP and the local antimicrobial administration.

Outcome variables

The primary outcome variable was changes in probing pocket depths (PPDs), and secondary outcome variables included changes of clinical attachment levels (CAL) and bleeding on probing (BOP). As control variables, also plaque index (PII) and gingival inflammation were considered.

Studies were examined for reporting of adverse effects, whether by the clinician (clinical examination) or by the patient (interviews/questionnaire), and there was registration on whether the studies included other outcome variables.

Search protocol

An online search for RCT in humans and in English language was performed using MEDLINE (via PubMed), the Cochrane Oral Health

Group Trials Register and EMBASE (via Ovid). All articles published until July 2011 were searched based on the following search terms (key words):

Disease: "periodontitis" OR "periodontal disease(s)."

Intervention: "local" OR "slow release" OR "antimicrobial(s)."

Disease AND Intervention.

Limits: Humans, English, RCTs.

A hand search of the following journals was implemented: *Journal of Periodontology*, *Journal of Clinical Periodontology* and *Journal of Periodontal Research*. Cross-references from relevant papers were also considered. The authors were consulted if information not available in the publication was deemed necessary. Two reviewers (P. M.-P. and M. G.-G.) evaluated the abstracts and titles for selection, and when differences occurred, they were solved by discussion with a third party (D.H.). The inter-observer agreement was assessed by means of the calculating kappa scores. Full-papers of selected papers were retrieved and evaluated for inclusion and exclusion criteria.

Assessment of bias

The risk of bias and quality assessment was conducted following the recommendations by Cochrane (Higgins et al. 2009). When the papers adequately described the inclusion/exclusion criteria, the representativeness of the population, the random patient assignment, the blindness to patient and examiner, the treatment allocation and reported follow-up, the studies were defined as low risk of bias (Table 1). When one of these criteria was missing, the study was classified as moderate potential risk of bias and missing two or more criteria, as a high potential risk of bias (Ten Heggeler et al. 2011).

Data extraction

Data were extracted by two reviewers (P. M.-P. and M. G.-G.). In cases where a study did not report raw data in any of variables of interest, but included precise graphic representations, data were extracted and if needed to solve some doubts or missing information the authors were contacted to supply it.

When the differences between (Δ) baseline-end were not reported, they

were calculated using the formula: $\Delta\text{Var} = \text{Var}2 - \text{Var}1$, where, $\text{Var}1$ and $\text{Var}2$ were the mean values before and after treatment. In addition, the variance was estimated with the formula: $\text{SVar}^2 = \text{SVar}1^2 + \text{SVar}2^2 - (2 * r * \text{SVar}1 * \text{SVar}2)$, where $\text{SVar}1^2$ and $\text{SVar}2^2$ were the variances of the mean baseline and end values. A correlation r of 0.5 was assumed (Paraskevas et al. 2008).

Assessment of Heterogeneity

The statistical heterogeneity among studies was assessed using the χ^2 test, and the percentage of variation in the global estimate that could be attributed to heterogeneity (5%: low; 50%: moderate; 75%: high heterogeneity) was calculated with the I^2 index (Higgins et al. 2009).

Data analysis and synthesis

Due to the nature of the obtained data, its presentation is largely descriptive, although where appropriate, a meta-analysis was performed. Data were pooled and analysed using means and 95% confidence intervals using the patient as the statistical unit. Negative values of the weighted mean difference (WMD) represent a better result for the test group.

All studies were analysed together subgrouping them by the antimicrobial utilized. In addition, each antimicrobial was assessed independently. The study-specific estimates were pooled using both the fixed (Mantel-Haenszel-Peto test) and random (Dersimonian-Laird test) models. If a significant heterogeneity was found, the random effect model results were presented, and whenever possible, a subgroup analyses was performed based on study design (split-mouth or parallel) and duration of follow-up (short: less than 6 months, medium: 6–12 months or long-term: more than 12 months). Forest plots were created to illustrate the effects of the different studies and the global estimation on the meta-analyses. A sensitivity analysis, to detect the influence of a particular study in the overall heterogeneity, was also performed (Tobías 2008). The publication bias was evaluated using a Funnel plot and the Egger's linear regression method. All these analyses were carried out using STATA®

(StataCorp LP, College Station, TX, USA) intercooled software defining a statistical significance as a p -value < 0.05 .

Results

The search (Fig. 1) provided 9550 titles, which rendered 1431 references once duplicates were eliminated. After evaluation of titles and abstracts, 1218 studies were discarded ($\kappa = 0.69$). The remaining 213 were evaluated and provided 56 final papers reporting data from 52 different investigations, as two pairs of papers reported the results of the same material at two different time points (Machion et al. 2004 at 6 months and Machion et al. 2006 at 24 months, Radvar et al. 1996 at 6 weeks and Kinane & Radvar 1999 at 6 months) or the same results in two different papers (Palmer et al. 1998, 1999 and Goodson et al. 2007, Bland et al. 2010). Therefore, 56 papers were included, presenting results of 52 studies with 41 of these studies included in the meta-analyses.

Study Design

The characteristics of the selected studies are shown in Tables 2–4. From the 52 investigations, three showed results for more than one test group (Radvar et al. 1996, Lie et al. 1998, Kinane & Radvar 1999, Gupta et al. 2008), and four had two control groups (Jeffcoat et al. 1998, 2000, Williams et al. 2001, Eickholz et al. 2002). In 27 investigations, a split-mouth design was selected. The minimum study length was 1 month and the maximum 36 months (Table 2).

Study Population

Data on age, although scarcely reported, was depicted normally by group (Table 2). The gender distribution was usually described, although few compared their distribution among the treatment groups. The periodontal status of the sample, as well as the treatments received before being included in the studies, is described in Table 3. In regards to smoking, two studies included only smokers (Machion et al. 2004, 2006), one studied separately smokers and non-smokers (Palmer et al. 1999) and in 12 smokers were excluded and 24 did not report it.

Clinical Outcomes

Table 4 depicts the clinical outcome variables evaluated in the selected studies. All reported changes in PPD and CAL and most of them also changes in PII, Gingival index (GI) and/or BOP. Other outcome variables, reported in the selected studies, included microbiological (26 studies), immunological (five) or radiographical data (one). Few studies reported adverse effects.

Interventions

Table 3 shows the tested product evaluated in each study. Full-mouth SRP was rendered in most of the studies before the application of the antimicrobial, while less than one-third of the included studies only performed the mechanical treatment in the selected sites. Normally, a dental hygienist performed the SRP while the antimicrobial was placed by the investigators, thus keeping the hygienist blinded. The time spent in SRP was reported in some studies, ranging between 60 and 90 min when a full-mouth treatment was done, and 5 min per tooth when just the selected sites where instrumented subgingivally. The SRP method was seldomly mentioned as well as the report on whether anaesthesia was used or not. Most studies pointed out that patients were instructed in oral hygiene measures and reinforced in every recall visit. In 18 studies, it was not mentioned, and in two of them they reported that no oral hygiene instructions were given at the beginning of the study (van Steenberghe et al. 1993, Akalin et al. 2004). Each study specified their own post-operative instructions although the vast majority remarked the importance of avoiding inter-proximal hygiene devices such as dental floss, and almost all prohibited the use of adjunctive oral antiseptics, although it was not clearly stated in some of them. The medication intake and the adverse events occurring after the antimicrobial placement and during the trial were considered in most cases.

Efficacy of the tested adjunctive local antimicrobials

The first analysis evaluated the overall effect of the subgingival application of antimicrobials. In spite of the high heterogeneity among the

Table 1. Quality assessment of the included studies

Reference	Sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Incomplete outcome data addressed?	Free of selective reporting?	Free of other bias?	Risk of bias
Minabe et al. (1991)	nr	nr	nr	Yes	Yes	Yes	High
Nakagawa et al. (1991)	nr	nr	nr	Yes	Yes	Yes	High
van Steenberghe et al. (1993)	nr	nr	Double	Yes	Yes	Yes	High
Jones et al. (1994)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Jeong et al. (1994)	nr	nr	nr	nr	Yes	Yes	High
Newman et al. (1994)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Drisko et al. (1995)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Timmerman et al. (1996)	nr	nr	Double	Yes	Yes	Yes	High
Radvar et al. (1996)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Soskolne et al. (1997)	nr	nr	Simple	nr	No	Yes	High
Noyan et al. (1997)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Graca et al. (1997)	nr	nr	nr	Yes	Yes	Yes	High
Jarrolld et al. (1997)	nr	nr	nr	nr	Yes	Yes	High
Tonetti et al. (1998)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Jeffcoat et al. (1998)	nr	nr	Double	Yes	Yes	Yes	High
Lie et al. (1998)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Wong et al. (1998)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Palmer et al. (1999)	nr	Yes	Simple	Yes	Yes	Yes	Moderate
Kinane & Radvar (1999)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Riep et al. (1999)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Yalcin et al. (1999)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Jeffcoat et al. (2000)	nr	nr	Double	Yes	Yes	Yes	High
Griffiths et al. (2000)	nr	nr	Simple	nr	Yes	Yes	High
Stelzel & Flores-de-Jacoby (2000)	nr	nr	nr	Yes	Yes	Yes	High
Wennstrom et al. (2001)	Yes	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	Moderate
Heasman et al. (2001)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Williams et al. (2001)	nr	nr	Double	nr	nr	Yes	High
Azmak et al. (2002)	Yes	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Friesen et al. (2002)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Grisi et al. (2002)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Henderson et al. (2002)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Van Dyke et al. (2002)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Eickholz et al. (2002)	Yes	Yes	Double	Yes	Yes	Yes	Low
Meinberg et al. (2002)	nr	nr	nr	nr	Yes	Yes	High
Akalin et al. (2004)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Rodrigues et al. (2004)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Aimetti et al. (2004)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Machion et al. (2004)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Cosyn et al. (2005)	nr	nr	Simple	nr	Yes	Yes	High
Agan et al. (2006)	Yes	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Mizrak et al. (2006)	No	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Machion et al. (2006)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Cosyn & Wyn (2006)	nr	nr	Simple	nr	Yes	Yes	High
Cosyn et al. (2006)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Goodson et al. (2007)	nr	nr	Simple	nr	Yes	Yes	High
Carvalho et al. (2007)	Yes	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	Moderate
Cosyn et al. (2007)	Yes	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	Moderate
Kasaj et al. (2007)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Gupta et al. (2008)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Paolantonio et al. (2008)	Yes	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	Moderate
Pradeep et al. (2008)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Bogren et al. (2008)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Gopinath et al. (2009)	nr	nr	No	Yes	Yes	Yes	High
Paolantonio et al. (2009)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Bland et al. (2010)	nr	nr	Simple	Yes	Yes	Yes	High
Sakellari et al. (2010)	Yes	Yes	Simple	Yes	Yes	Yes	Low

nr, not reported.

studies, there were statistically significant differences ($p = 0.000$) for both changes in PPD (Fig. 2a) and CAL (Fig. 2b), in favour of the test

groups, with a WMD of -0.407 and -0.310 respectively. No significant differences between groups were achieved in the overall meta-

analysis for changes in BOP and PIL.

Data were also analysed grouping results in terms of clinical changes by

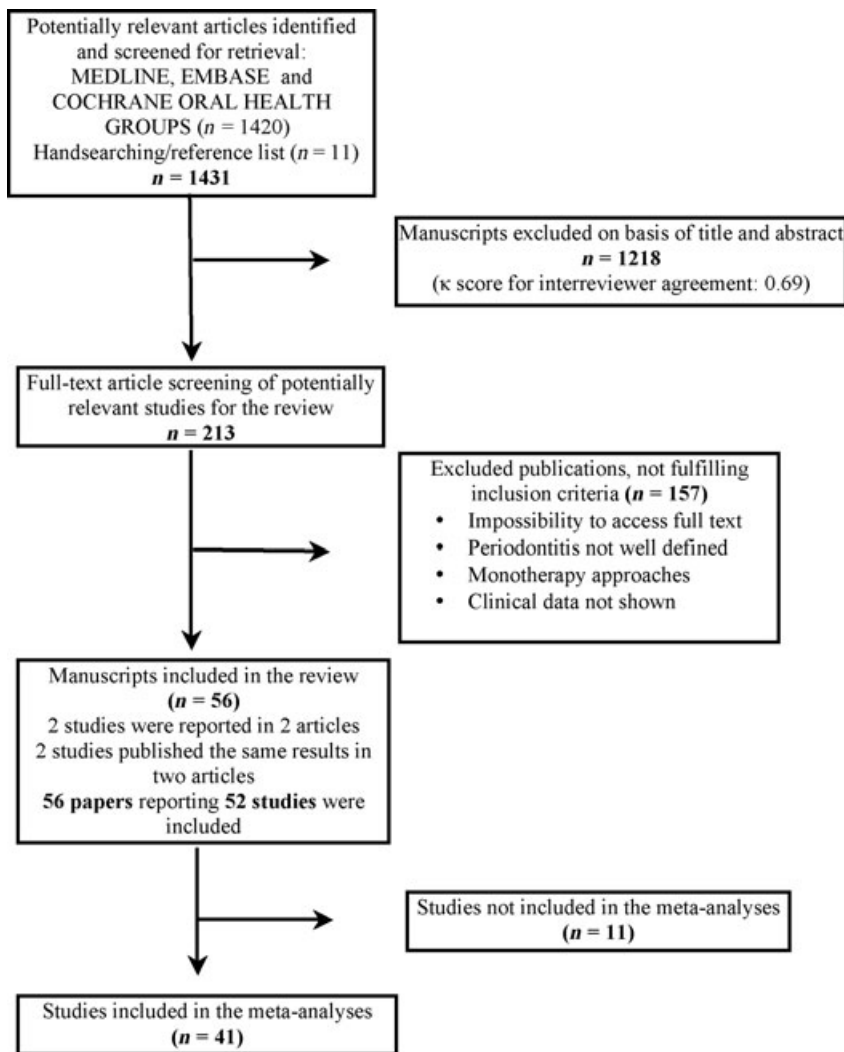


Fig. 1. Flow chart of inclusion of studies in the review process. Some of the studies has more than one test or control group, and the data have been used twice in the meta-analysis.

tested product and, in some studies, by follow-up period and study design (Tables 5–7).

Azithromycin

Only one study was included demonstrating significant PPD reductions in the test group ($p < 0.05$). CAL gains were also statistically significant in the test group at 3 months. Changes in BOP and PII were not evaluated.

Chlorhexidine

Different chlorhexidine (CHX) concentrations using different administration vehicles were evaluated: CHX chip, CHX varnish and CHX plus xanthan gel.

Eleven studies tested CHX chips. For changes in PPD, nine studies were included in the meta-analysis, demon-

strating a significant heterogeneity ($p = 0.000$). In the subgroup analysis, statistically significant differences were found both in split-mouth (WMD: -0.486 , $p = 0.000$, Table 5) and parallel RCTs (WMD: -0.157 , $p = 0.036$, Table 5), but only split-mouth studies did not demonstrate a significant heterogeneity ($p = 0.210$). Medium-term studies demonstrated significant differences between groups (WMD: -0.180 , $p = 0.000$, Table 5), but not short-term studies (WMD: -0.447 , $p = 0.321$, Table 5). For CAL changes, ten studies included in the meta-analysis demonstrated a high degree of heterogeneity ($p < 0.001$), which did not disappear in the subgroup analysis. The random model analysis showed significant differences between test and control for all

subgroups, except for short-term studies (split-mouth: $p = 0.005$; parallel: $p = 0.000$; medium-term: $p = 0.000$; short-term: $p = 0.097$, Table 6). For BOP changes, lack of appropriate data prevented a meta-analysis. For the changes in PII, the meta-analysis of three studies demonstrated significant differences in favour of the control group (WMD: 0.147 , $p = 0.000$, Table 7).

Four investigations from the same research group tested the efficacy of adjunctive CHX varnish. These studies did not demonstrate a significant heterogeneity for the tested clinical variables, except for the BOP changes ($p = 0.000$). Significant differences were demonstrated for both PPD (WMD: -0.413 , $p = 0.007$, Table 5) and BOP changes (WMD: -4.840 , $p = 0.001$, Table 7) in favour of the test group. Neither changes in CAL nor PII demonstrated significant benefits in the test groups in the meta-analyses.

CHX plus xanthan gel was evaluated in two studies and only the variable CAL changes could be subjected to meta-analysis, demonstrating significant differences favouring the test group (WMD: -0.891 , $p = 0.000$, Table 6).

Doxycycline

Of the seven available studies, five provided adequate data for PPD, which did not show a significant heterogeneity ($p = 0.225$), and the fixed effect model demonstrated a significant greater reduction with adjunctive doxycycline (WMD = -0.573 , $p = 0.000$, Fig. 2, Table 5). For CAL changes, seven studies were included in the meta-analysis, and a significant heterogeneity was observed ($p = 0.000$), therefore a subgroup analyses based on the length of follow-up and in the study design was performed: in split-mouth and both short- and medium-term studies, significant differences were demonstrated in favour of the test group (WMD: -0.483 , $p = 0.002$; WMD: -0.546 , $p = 0.023$; WMD: -0.400 , $p = 0.027$ respectively; Table 6), but not for parallel nor long-term studies ($p = 0.139$ in both groups). The lack of comparable data prevented any meta-analysis for BOP. For the changes in PII, two studies were included in the meta-analysis, but no statistically significant differences were found between the study groups (WMD = 0.107 , $p = 0.509$, Table 7).

Table 2. Material and methods of the selected studies: country, economic support, sample size, age and follow-up

Reference	Country	Support	<i>n</i> (baseline)	<i>n</i> (final)	Mean (range) age	Follow-up (months)
Minabe et al. (1991)	Japan	Not stated	16*	na	46	2
Nakagawa et al. (1991)	Japan	Sunstar	11*	11	na	3
van Steenberghe et al. (1993)	Belgium	Not stated	103	81	na	1.5
Jeong et al. (1994)	Korea and USA	Not stated	16*	na	28–58	3
Jones et al. (1994)	USA	Lederle	51	39	28–68	6
Newman et al. (1994)	USA	P&G	113*	105	51	6
Drisko et al. (1995)	USA	Palo Alto	122*	116	45.1 (25–54)	12
Radvar et al. (1996)	Scotland	Not stated	67	54	na	1.5
Timmerman et al. (1996)	The Netherlands	American Cynanamid	20	20	44.9 (39–59)	18
Graca et al. (1997)	UK	Not stated	30	26	29–50	3
Jarrold et al. (1997)	UK	Not stated	22*	na	60 (53–73)	4
Noyan et al. (1997)	Denmark	Dumex	10**	10	35–51	1.5
Soskolne et al. (1997)	UK and Israel	Perio Products	118*	94	47.5 (30–65)	6
Jeffcoat et al. (1998)	USA	Perio Products	447	418	46.4 (27–79)	9
Lie et al. (1998)	Norway	Colgate	18*	na	36–77	6
Tonetti et al. (1998)	Italy	Alza	127	123	49.7 ± 9.2	6
Wong et al. (1998)	China	Public funds	30*	30	42.7	6
Kinane & Radvar (1999)	UK	Not stated	60	41	45 ± 6.4	6
Palmer et al. (1999)	UK	Public funds	84	84	35–65	6
Riep et al. (1999)	Germany	Not stated	30*	29	47	3
Yalcin et al. (1999)	Turkey	Not stated	17*	na	na	1.75
Griffiths et al. (2000)	UK	Not stated	88*	na	34–71	9
Jeffcoat et al. (2000)	USA	Perio Products	45	42	30–80	9
Stelzel & Flores-de-Jacoby (2000)	Germany	Dumex	64*	59	47 (23–70)	8.5
Heasman et al. (2001)	UK	Not stated	26*	24	42.6 (34–59)	6
Wennstrom et al. (2001)	Sweden, UK, USA	Kalpesh Patel	105	101	47.2 (30–69)	3
Williams et al. (2001)	USA	OraPharma	748	696	29–79	9
Azmak et al. (2002)	Turkey	Not stated	20*	20	36–68	6
Eickholz et al. (2002)	Germany	Ivoclar Vivadent	111*	108	49.9 (23–71)	6
Friesen et al. (2002)	USA	P&G	24	24	43.6 (26–69)	6
Grisi et al. (2002)	Brazil	Not stated	20	19	41.8 (35–56)	9
Henderson et al. (2002)	New Zealand	OraPharma	15*	15	46.3 (35–69)	6
Meinberg et al. (2002)	USA	OraPharma	48	48	na	12
Van Dyke et al. (2002)	USA	Not stated	24	24	na	6
Aimetti et al. (2004)	Italy	Dental Triy	19*	19	47 ± 10.78	12
Akalin et al. (2004)	Turkey	Not stated	45*	na	30–61	1.75
Machion et al. (2004)	Brazil	Public funds	43	43	na	6
Rodrigues et al. (2004)	Brazil	Various	30	na	46 ± 11	12
Cosyn et al. (2005)	Belgium	Not stated	16	na	32–78	3
Agan et al. (2006)	Turkey	OraPharma	10*	na	55 (41–69)	6
Cosyn & Wyn (2006)	Belgium	Not stated	12	na	33–75	3
Cosyn et al. (2006)	Belgium	Not stated	26	na	33–78	9
Machion et al. (2006)	Brazil	Public funds	48	30	na	24
Mizrak et al. (2006)	Turkey	Not stated	34	34	35 (20–55)	6
Carvalho et al. (2007)	USA	Not stated	26*	26	54.5 (35–81)	9
Cosyn et al. (2007)	Belgium	Public funds	33	na	30–75	6
Goodson et al. (2007)	USA	Not stated	127	127	na	1
Kasaj et al. (2007)	Germany	Dexcle Pharma	20	20	42 ± 5.6	6
Bogren et al. (2008)	Sweden and USA	Public funds	128	124	34–82	36
Gupta et al. (2008)	India	Not stated	30*	na	25–75	3
Paolantonio et al. (2008)	Italy	Not stated	116*	116	33–65	6
Pradeep et al. (2008)	India	Not stated	80	80	25–50	3
Gopinath et al. (2009)	India	Not stated	15*	na	35–50	6
Paolantonio et al. (2009)	Italy	Not stated	98*	98	24–58	6
Bland et al. (2010)	USA	OraPharma	127	124	30–65	1
Sakellari et al. (2010)	Greece	Arrini	56	50	na	6

na, not available.

*Study with split-mouth design.

**Study with split-mouth and parallel design.

Metronidazole

Seven studies evaluated the effects of metronidazole. For PPD changes, five

studies, without a significant heterogeneity ($p = 0.035$), were pooled in a meta-analysis, and the fixed effect model

showed a significant difference in favour of the test group (WMD = -0.157 , $p = 0.035$, Table 5). For

Table 3. Material and methods of the selected studies: periodontal status, previous periodontal treatments and evaluated local antimicrobials

Reference	Periodontal status	Previous treatments	Product
Minabe et al. (1991)	Gen. P.	Untreated 1–2 m	Tet film
Nakagawa et al. (1991)	PD.	SPT > 3 m	Min gel
van Steenberghe et al. (1993)	Mod., Sev., Ch. P.	na	Min gel
Jeong et al. (1994)	Mod. P.	Untreated > 3 m	Tet gel
Jones et al. (1994)	Mod., Sev. P.	Untreated or PP within a year	Min spheres
Newman et al. (1994)	na	SPT	Tet fibre
Drisko et al. (1995)	Sev. P.	2–3 w after PP	Tet fibre
Radvar et al. (1996)	Ch. P.	SRP > 6 m	Min gel, Tet fibre, Met gel
Timmerman et al. (1996)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated or PP within a year	Min gel
Graca et al. (1997)	Mod., Sev. P.	Untreated > 3 m	Min gel
Jarrold et al. (1997)	CPITN = 4	na	Min gel
Noyan et al. (1997)	Sev. P.	Untreated > 6 m	Met gel
Soskolne et al. (1997)	Mod. P.	na	Chx chip
Jeffcoat et al. (1998)	P.	na	Chx chip
Lie et al. (1998)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated	Tet ointment, Met gel
Tonetti et al. (1998)	na	Untreated > 3 m	Tet fibre
Wong et al. (1998)	Loc. recurrent P.	SPT	Tet fibre
Kinane & Radvar (1999)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Min gel, Tet fibre, Met gel
Palmer et al. (1999)	Mod., Sev. P.	Untreated > 6 m	Met gel
Riep et al. (1999)	Mod., Sev. P.	SPT	Met gel
Yalcin et al. (1999)	Mod., Sev. P.	na	Tet fibre
Griffiths et al. (2000)	Ch. Ad. P.	na	Met gel
Jeffcoat et al. (2000)	Sev. Ch. P.	Untreated	Chx chip
Stelzel & Flores-de-Jacoby (2000)	P.	Untreated, pre-treated or recall	Met gel
Heasman et al. (2001)	Ch. P.	Untreated > 3 m	Chx chip
Wennstrom et al. (2001)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated > 2 m	Dox gel
Williams et al. (2001)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated > 6 m	Min spheres
Azmak et al. (2002)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated > 6 m	Chx chip
Eickholz et al. (2002)	Mod., Sev. P.	Untreated or recurrent	Dox gel
Friesen et al. (2002)	P.	na	Tet strips
Grisi et al. (2002)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Chx chip
Henderson et al. (2002)	Ch. P.	Untreated > 3 m	Min gel
Meinberg et al. (2002)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated > 6 m	Min gel
Van Dyke et al. (2002)	Mod., Sev. P.	na	Min gel
Aimetti et al. (2004)	Ch. P.	Untreated > 3 m	Tet fibre
Akalin et al. (2004)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Dox gel
Machion et al. (2004)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Dox gel
Rodrigues et al. (2004)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Tet fibre
Cosyn et al. (2005)	Ch. P.	na	Chx varnish
Agan et al. (2006)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Dox gel
Cosyn & Wyn (2006)	Ch. P.	na	Chx varnish
Cosyn et al. (2006)	Ch. P.	na	Chx varnish
Machion et al. (2006)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Dox gel
Mizrak et al. (2006)	P.	Untreated > 6 m	Chx chip
Carvalho et al. (2007)	Mod., Sev. Ch. P.	na	Chx chip
Cosyn et al. (2007)	Ch. P.	na	Chx varnish
Goodson et al. (2007)	Mod., Sev. P.	Untreated > 3 m	Min spheres
Kasaj et al. (2007)	Mod., Sev. Ch. P.	SPT	Chx chip
Bogren et al. (2008)	Mod., Sev. Ch. P.	SPT > 1 year	Dox gel
Gupta et al. (2008)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated > 2 m; post-surgery > 24 m	Dox gel, Chx xan-gel
Paolantonio et al. (2008)	Mod., Sev. P.	Untreated > 6 m	Chx chip
Pradeep et al. (2008)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Azi gel
Gopinath et al. (2009)	Ch. P.	Untreated > 6 m	Min spheres
Paolantonio et al. (2009)	Mod., Sev. P.	Untreated > 6 m	Chx gel
Bland et al. (2010)	Mod., Sev. Ch. P.	Untreated > 3 m et al. (exception SPT)	Min spheres
Sakellari et al. (2010)	Gen. Ch. P.	Untreated > 12 m	Chx chip

Gen., generalized; Loc., localized; P., periodontitis; PD., periodontal disease; Ch. Chronic; Sev., severe; Mod., moderate.

SRP, scaling and root planing; SPT, supportive periodontal therapy; PP, professional prophylaxis; na, not available.

Min, minocycline; Dox, doxycycline; Tet, tetracycline; Chx, chlorhexidine; Azi, azithromycin; Met, metronidazole.

CAL changes, five studies, without a significant heterogeneity ($p = 0.900$) were included in the meta-analysis, but fixed effects model did not reveal any additional effect of the test product (WMD: 0.008, $p = 0.877$, Table 6). For BOP changes, three papers were included in the meta-analysis, and the random effect model showed statistically significant less BOP in the test group (WMD: -4.475 , $p = 0.000$, Table 7). No meta-analysis could be performed on PII changes.

Table 4. Material and methods of the selected studies: outcome variables and statistically significant inter-group differences as reported in the results

Reference	PPD/CAL probe and stent	Plaque index (PII)	Gingival index (GI)	Number of examiners	Calibrated examiners	Outcomes with significant differences
Minabe et al. (1991)	na	Silness & Löe	Löe & Silness	na	na	PD, BOP
Nakagawa et al. (1991)	Williams	–	–	na	na	PD, CAL, BOP
van Steenberghe et al. (1993)	15 mm et al. (0.5 mm intervals)	Silness & Löe	Löe & Silness	na	na	PD
Jeong et al. (1994)	na	Silness & Löe	Sulcus bleeding index	na	na	No differences
Jones et al. (1994)	Florida	Silness & Löe	Löe & Silness	na	na	CAL
Newman et al. (1994)	Controlled-force et al. (20 g)	–	–	na	na	CAL
Drisko et al. (1995)	Conventional	Silness & Löe	–	3	Yes	PPD
Radvar et al. (1996)	Florida	Silness & Löe	Lobene's modified GI	1	–	PPD, MGI
Timmerman et al. (1996)	15 mm et al. (0.5 mm intervals)	Silness & Löe	Löe & Silness	na	na	GI, PI
Graca et al. (1997)	Borodontic	Dichotomous	Bleeding on marginal probing	1	na	PPD, BOP
Jarrod et al. (1997)	Hunter	Silness & Löe	Löe & Silness	1	Yes	No differences
Noyan et al. (1997)	Calibrated probe & occlusal stent	Silness & Löe	Löe & Silness	2	na	PPD, CAL
Soskolne et al. (1997)	UNC & stent	Silness & Löe	Modified gingival Index	3	intra-centre	PPD, CAL
Jeffcoat et al. (1998)	UNC	Silness & Löe	Löe & Silness	At least one/centre	Yes	PPD, CAL, BOP
Lie et al. (1998)	Florida	–	–	1	na	No differences
Tonetti et al. (1998)	Pressure sensitive probe	O'Leary PII	–	1	Yes	No differences
Wong et al. (1998)	Inter-probe	Silness & Löe	Gingival index	na	na	No differences
Kinane & Radvar (1999)	Florida & stent	Silness & Löe	Lobene's Modified GI	1	na	PPD
Palmer et al. (1999)	Florida	Dichotomous	–	1	na	No differences
Riep et al. (1999)	UNC & stent	Approximal PII	Papilla bleeding index	1	na	No differences
Yalcin et al. (1999)	Borodontic	Silness & Löe	Löe & Silness	1	na	PPD, PI
Griffiths et al. (2000)	EN15 probe & stent	–	–	2	Yes	PPD, BOP
Jeffcoat et al. (2000)	UNC	–	–	na	na	PPD, CAL
Stelzel & Flores-de-Jacoby (2000)	PCP-12	–	–	na	na	PPD, BOP
Heasman et al. (2001)	Florida & stent	Silness & Löe	Bleeding Index of Muhlemann	2	Yes	CAL, BI
Wenstrom et al. (2001)	15-mm probe	Silness & Löe	Bleeding on probing	3	Yes	BOP
Williams et al. (2001)	UNC	–	–	18	Yes	PPD, BOP
Azmak et al. (2002)	Williams	Silness & Löe	Papilla bleeding index	1	na	no differences
Eickholz et al. (2002)	UNC & stent	Silness & Löe	Löe & Silness	6	Yes	PPD, CAL
Friesen et al. (2002)	UNC	Silness & Löe	Löe & Silness	na	na	PPD
Gristi et al. (2002)	Florida & stent	Löe 1967	Papillary bleeding Index	1	na	BOP
Henderson et al. (2002)	Manual probe et al. (1-mm intervals)	Silness & Löe	Bleeding index of Muhlemann	1	na	no differences
Meinberg et al. (2002)	na	–	–	1	Yes	PPD
Van Dyke et al. (2002)	Florida & stent	Silness & Löe	Bleeding index/Löe & Silness	na	na	no differences
Aimetti et al. (2004)	Williams	Dichotomous	–	1	na	PPD, CAL, BOP
Akalin et al. (2004)	Williams	Silness & Löe	Sulcular bleeding index	na	na	PPD, CAL, SBI, PI
Machion et al. (2004)	Florida & stent	Dichotomous	Bleeding on probing	1	Yes	CAL
Rodrigues et al. (2004)	UNC	Dichotomous	–	2	Yes	No differences
Cosyn et al. (2005)	UNC	Dichotomous	Sulcus bleeding index	1	Yes	No differences
Agan et al. (2006)	na	Quigley & Hein	Probe bleeding index	na	na	No differences
Cosyn & Wyn (2006)	UNC	Quigley & Hein	Sulcus bleeding index	1	Yes	No differences
Cosyn et al. (2006)	UNC	Quigley & Hein	Sulcus bleeding index	1	Yes	PPD
Machion et al. (2006)	Florida stent probe	Dichotomous	Bleeding on probing	2	Yes	CAL
Mizrak et al. (2006)	na/stent	Silness & Löe	Löe & Silness	na	na	PPD, CAL, PI
Carvalho et al. (2007)	UNC	–	–	2	Yes	No differences
Cosyn et al. (2007)	UNC	Quigley & Hein	Sulcus bleeding index	1	Yes	No differences

Table 4. (continued)

Reference	PPD/CAL probe and stent	Plaque index (PII)	Gingival index (GI)	Number of examiners	Calibrated examiners	Outcomes with significant differences
Goodson et al. (2007)	na	Silness & Loe	Loe & Silness	na	na	No differences
Kasaj et al. (2007)	PCP-15	—	—	1	Yes	PPD, CAL, BOP
Bogren et al. (2008)	UNC	—	—	2	Yes	No differences
Gupta et al. (2008)	UNC & stent	Silness & Loe	Loe & Silness	na	na	PPD, CAL
Paolantonio et al. (2008)	na & stent	Silness & Loe	Modified gingival index	4	Yes	PPD, CAL (PD > 7 mm)
Pradeep et al. (2008)	Williams	—	Modified GI/modified SBI	1	na	MGI, PPD, CAL
Gopinath et al. (2009)	na & stent	na	na	na	na	PPD, BOP, PI, GI
Paolantonio et al. (2009)	Manual 15-mm probe	—	—	4	Yes	PPD, CAL
Bland et al. (2010)	na	—	—	5	Yes	PPD, CAL, BOP
Sakellari et al. (2010)	Williams	—	—	1	Yes	No differences

UNC, University North Carolina; SBI, sulcus bleeding index; PPD, probing pocket depth; CAL, clinical attachment level; BOP, bleeding on probing; MGI, modified gingival index; na, not available.

Minocycline

Thirteen papers evaluated the clinical efficacy of minocycline. Eight studies were included in a meta-analysis evaluating the PPD changes, which did not show a significant heterogeneity ($p = 0.210$), and the fixed effect model demonstrated a significant greater PPD reduction when using adjunctive minocycline (WMD: -0.472 , $p = 0.000$, Table 5). For CAL changes, seven studies were included in the meta-analysis, demonstrating a significant heterogeneity ($p = 0.000$) and a non-significant adjunctive effect (WMD: -0.189 , $p = 0.008$, Table 6). For BOP changes, three papers were pooled in the meta-analysis, with a significant heterogeneity ($p = 0.000$), and without showing significant differences (WMD: -0.871 , $p = 0.634$, Table 7). For PII changes, three studies were included in the meta-analysis demonstrating statistically significant differences favouring the control groups (WMD: 0.239 , $p = 0.000$, Table 7), without significant heterogeneity (χ^2 $p = 0.626$).

Tetracycline products

Eight studies evaluated the adjunctive efficacy of tetracycline fibres, and five were used for the meta-analysis of the PPD changes. The fixed effect model showed significant PPD reductions in the test group (WMD: -0.727 , $p = 0.000$, Table 5). For CAL changes, five papers were included in the meta-analysis, but these data showed a significant heterogeneity ($p = 0.000$). In the sub-group analysis, the short-term studies showed significant heterogeneity ($p = 0.000$), but both the split-mouth and parallel trials demonstrated significant differences favouring the test groups (WMD: -0.304 , $p = 0.020$ and WMD: -0.606 , $p = 0.012$ respectively; Table 6). For changes in BOP, meta-analysis was done with the data from two studies. Despite a highly significant heterogeneity ($p = 0.00$), differences achieved with the random effects model in favour of the test were statistically significant ($p = 0.007$, Table 7). For PII, the meta-analysis performed with data from two studies revealed significant differences between the groups in favour of the test (WMD: -0.150 , $p = 0.000$, Table 7).

Two studies evaluated the clinical efficacy of tetracycline strips, demonstrating significant CAL gains ($p < 0.05$).

Quality assessment (Table 1)

In most studies, the quality parameters were considered unclear or not fulfilled, and all the selected studies, except two (Eickholz et al. 2002, Sakellari et al. 2010), were qualified with a high or moderate risk of bias.

Publication bias and sensitivity analyses

No publication bias was detected in the main outcome variable ($p = 0.324$; Egger's test for changes in PPD). The sensitivity analyses detected the influence of particular studies in the overall heterogeneity, being two studies (Jeffcoat et al. 1998, 3.2%; Newman et al. 1994, -5.2%) the two extremes. As the elimination of these two articles from the meta-analyses did not imply any significant change in the overall WMD, we decided to keep all selected studies.

Occurrence of adverse effects

Only few studies reported adverse effects with the use of local antimicrobials. They included gingival redness, pain on the first day, dislodgement of the chip, gingival tingling, fever, headache, diarrhoea, smarting, periodontal abscesses, root sensitivity, caries, taste disturbances and stomatitis.

Discussion

This systematic review was based on data extracted from 52 RCTs, reported in 56 publications. In most of these studies, the subgingival application of an antimicrobial adjunctively to SRP demonstrated additional clinical benefits (especially in PPD reductions). The overall meta-analysis combining all the antimicrobial products showed significant PPD reductions and CAL gains (0.407 and 0.310 mm, respectively) when compared with the control groups. These results are in agreement with previously published systematic reviews reporting similar changes, ranging between 0.3 and 0.6 mm (Hanes & Purvis 2003, Bonito et al. 2005). When the studies were analysed depending on the antimicrobial used, there was a high degree of heterogeneity that necessitated subgrouping by study design and time of follow-up to reduce the

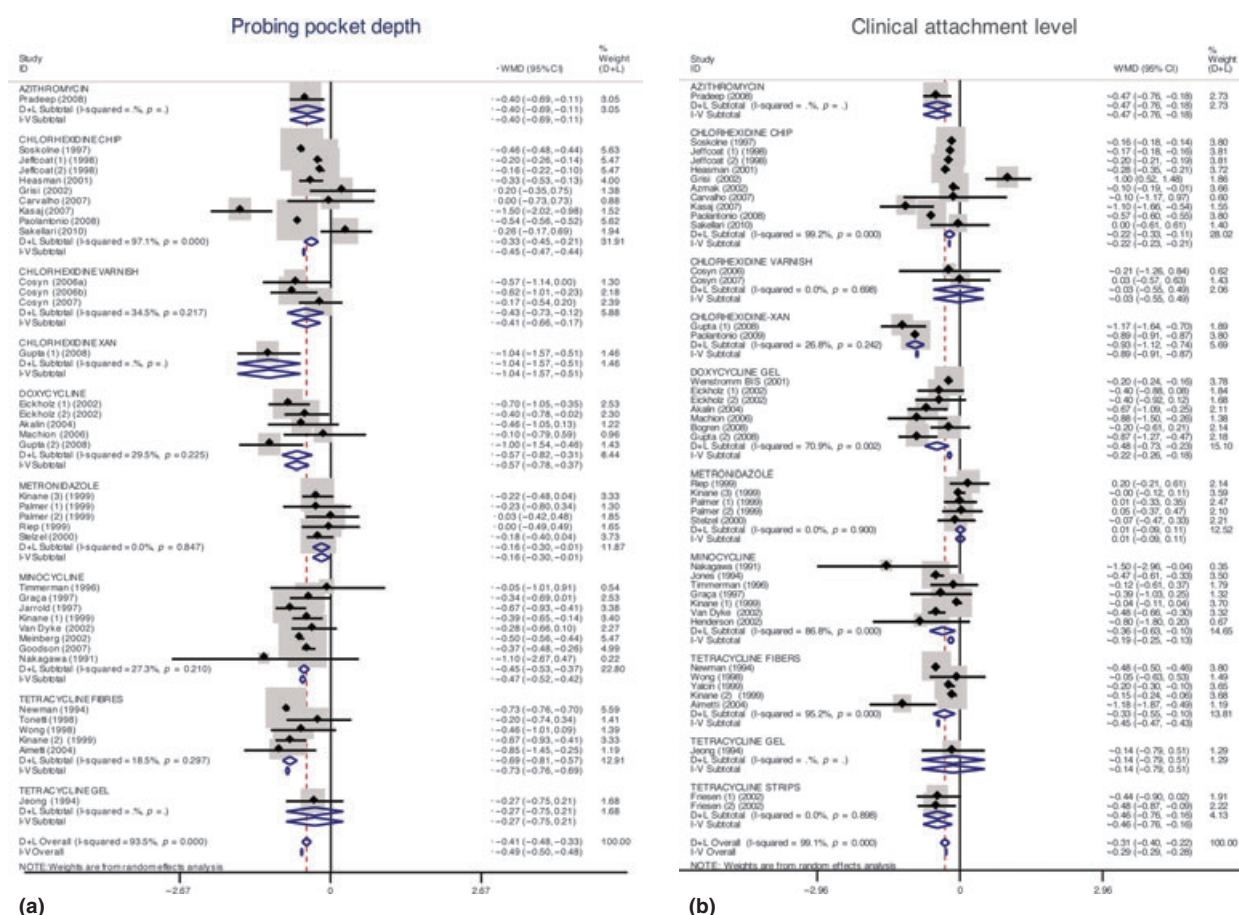


Fig. 2. (a) Meta-analysis: changes in probing pocket depth. I+V stands for inverse-variance weighted (fixed effect) model. D+L stands for DerSimonian and Laird (random effect) model. In the fixed effect model, studies are weighted according to the amount of information that they contain. The random effect model incorporates an estimate of between-study variation (heterogeneity) in the weighting. (b) Meta-analysis: changes in clinical attachment level. I + V stands for inverse-variance weighted (fixed effect) model. D+L stands for DerSimonian and Laird (random effect) model. In the fixed effect model, studies are weighted according to the amount of information that they contain. The random effect model incorporates an estimate of between-study variation (heterogeneity) in the weighting. [For papers used more than once: Jeffcoat (1), SRP versus SRP & chx chip; Jeffcoat (2), SRP & placebo versus SRP & chx chip; Gupta (1), SRP versus SRP & chx xanthan gel; Gupta (2), SRP versus SRP & doxy gel; Eickholz (1), SRP versus SRP & doxy gel; Eickholz (2), SRP & placebo versus SRP & doxy gel; Kinane (1), SRP versus SRP & min; Kinane (2), SRP versus SRP & tet fibres; Kinane (3), SRP versus SRP & met; Palmer (1), SRP versus SRP & met (smokers); Palmer (2), SRP versus SRP & met (non-smokers); Friesen (1), SRP versus SRP & tet strips (single application); Friesen (2), SRP versus SRP & tet strips (multiple applications).]

heterogeneity for some of the variables. This subgrouping, however, did not vary the main trend in the results, demonstrating significant differences in most of the tested clinical variables favouring the test group. In the sensitivity analysis, the exclusion of studies reporting more heterogeneous data did not significantly alter the results. Similarly, the analysis of the publication bias did not demonstrate significant bias.

In spite of these significant differences, the magnitude of the effect was different among the tested antimicrobials. The largest effect in the primary outcome (PPD) was demonstrated with the application of

tetracycline fibres (meta-analysis of five RCTs with 350 patients, PPD reduction of 0.727 mm), followed by doxycycline (0.573 mm) and minocycline (0.472 mm). The effect of CHX chips and metronidazole, however, rendered minimal additional PPD reductions, below 0.4 mm. For CAL gains the highest effect was demonstrated by the application of CHX-xanthan gel, although these data are based in only one study (0.9 mm). Conversely, the application of metronidazole and other CHX products did not add any effect to SRP alone. These results are in agreement with previous systematic reviews. Hanes & Purvis (2003) reported the best

results in PPD reductions for minocycline, whereas Bonito et al. (2005) reported significant efficacy for minocycline, metronidazole, CHX and local tetracycline.

These different effects demonstrated by the different antimicrobial compounds applied topically depends not only on its pharmacology but also on its pharmacodynamics or the vehicle employed that are responsible of its sustained release. This effect is very clear when analysing the results of the three different CHX formulations. The biggest effect was shown by CHX plus xanthan gel, followed by CHX chips and then by CHX varnish, reflecting

Table 5. Meta-analyses of different local antimicrobials for probing pocket depth changes expressed as weighted mean difference (WMD), with 95% confidence interval (CI) and evaluation of heterogeneity

Product	Analyses	Subgroup	n	WMD	95% CI	p-value	I ²	p-value
Chlorhexidine chip	Overall		9	-0.328	-0.447; -0.209	0.000	97.1%	0.000
	Follow-up*	Short	7	-0.447	-0.542; -0.352	0.321	91%	0.000
		Medium	2	-0.18	-0.220; -0.140	0.000	np	np
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	5	-0.486	-0.499; -0.473	0.000	91.9%	0.000
		Parallel	4	-0.157	-0.239; -0.075	0.000	55.3%	0.081
Chlorhexidine varnish	Overall		3	-0.413	-0.655; -0.170	0.007	34.5%	0.217
	Follow-up*	Short	2	-0.286	-0.549; 0.021	0.068	25.3%	0.247
		Medium	1	-0.620	-1.014; -0.226	0.002	np	np
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	0	np	np	np	np	np
		Parallel	3	-0.413	-0.655; -0.170	0.007	34.5%	0.217
Doxycycline	Overall		5	-0.573	-0.778; -0.367	0.000	29.5%	0.225
	Follow-up*	Short	3	-0.757	-1.156; -0.358	0.006	42.6%	0.187
		Medium	1	-0.562	-0.818; -0.306	0.000	23.9%	0.252
		Long	1	-0.100	-0.791; 0.591	0.777	np	np
	Study design	Split-mouth	3	-0.619	-0.834; -0.404	0.000	19.0%	0.295
		Parallel	2	-0.100	-0.791; 0.591	0.777	np	np
Metronidazole	Overall		5	-0.157	-0.303; -0.011	0.035	0.0%	0.847
	Follow-up*	Short	4	-0.139	-0.332; 0.053	0.155	0.0%	0.726
		Medium	1	-0.180	-0.404; 0.044	0.116	np	np
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	2	-0.148	-0.352; -0.005	0.153	0.0%	0.510
		Parallel	3	-0.165	-0.375; 0.044	0.122	0.0%	0.626
Minocycline	Overall		8	-0.472	-0.520; -0.424	0.000	27.3%	0.210
	Follow-up*	Short	6	-0.405	-0.494; -0.315	0.000	13.7%	0.327
		Medium	1	-0.500	-0.557; -0.443	0.000	np	np
		Long	1	-0.050	-1.012; 0.912	0.919	np	np
	Study design	Split-mouth	2	-0.681	-0.934; -0.428	0.000	0.0%	0.597
		Parallel	6	-0.464	-0.513; -0.415	0.000	24.5%	0.250
Tetracycline fibre	Overall		5	-0.727	-0.759; -0.695	0.000	18.5%	0.297
	Follow-up*	Short	4	-0.726	-0.758; -0.694	0.000	36.8%	0.191
		Medium	1	-0.850	-1.455; -0.245	0.006	np	np
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	3	-0.729	-0.762; -0.697	0.000	0.0%	0.583
		Parallel	2	-0.581	-0.816; -0.346	0.028	57.0%	0.127

np, not performed; n, number of studies.

*Short- (<6 months), medium- (6–12 months) or long-term (>12 months) studies.

the capacity of the vehicle to sustain the release of the antimicrobial product (Soskolne et al. 1998, Paolantonio et al. 2009). It is, therefore important, not only to select the therapeutic agent, but the resulting pharmacokinetic profile, mainly due to the vehicle utilized for its topical application.

In most of the studies, the site selection for the local application of the antimicrobial was based in the presence of deep PPD (≥ 5 mm). Studies with initially deeper PPDs demonstrated a higher magnitude of the effect, with PPD reductions of up to 2.3 mm, although this enhanced effect also occurred at the control sites (Timmerman et al. 1996, Eickholz et al. 2002). In the study of Aimetti et al. (2004), however, despite shallower initial mean PPD than the previously mentioned

studies, the reductions were highly significant in the group applying tetracycline fibres (≥ 2 mm).

The occurrence of adverse effect/complications with the use of local antimicrobials was minimal, without reporting significant adverse effects. These results are also similar to previously published systematic reviews (Hanes & Purvis 2003, Bonito et al. 2005). Only minor gingival complications were reported affecting both the control and the test groups.

All studies, except two (Eickholz et al. 2002, Sakellari et al. 2010), were catalogued with a high risk of bias, due to lack of reporting some key methodological aspects such as: randomization, allocation concealment or patient drop-outs. In spite of the meticulous methods used in the literature search and data extraction/management, retrieving more

potentially relevant articles than previous systematic reviews (Hanes & Purvis 2003, Bonito et al. 2005) the resulting data for most of the outcome variables showed a high degree of heterogeneity. This might be due to differences in the populations studied, or to differences in the disease severity, the quality of treatment rendered, or to lack of relevant data (e.g. proportion of smokers). This heterogeneity may therefore overestimate or underestimate the real effect of the tested products, hence limiting the results of this systematic review. The length of the follow-up was also heterogeneous, ranging from 1 to 36 months, necessitating stratification of studies into short- (<6 months), medium- (6–12 months) or long-term (>12 months) follow-up, although these categories were made arbitrarily and some studies with really short

Table 6. Meta-analyses of different local antimicrobials for clinical attachment level changes expressed as weighted mean difference (WMD), with 95% confidence interval (CI) and evaluation of heterogeneity

Product	Analyses	Subgroup	<i>n</i>	WMD	95% CI	<i>p</i> -value	<i>I</i> ²	<i>p</i> -value
Chlorhexidine chip	Overall		10	-0.218	-0.329; -0.107	0.000	99.2%	0.000
	Follow-up*	Short	8	-0.194	-0.422; 0.035	0.097	99.2%	0.000
		Medium	2	-0.185	-0.214; -0.156	0.000	92.4%	0.000
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	6	-0.357	-0.606; -0.108	0.005	99.4%	0.000
		Parallel	4	-0.172	-0.220; -0.124	0.000	91.9%	0.000
Chlorhexidine varnish	Overall		2	-0.029	-0.550; 0.492	0.914	0.0%	0.698
Chlorhexidine xanthan gel	Overall		2	-0.891	-0.914; -0.867	0.000	26.8%	0.242
Doxycycline	Overall		7	-0.218	-0.260; -0.176	0.023	86.7%	0.001
	Follow-up*	Short	4	-0.546	-1.017; -0.075	0.002	75.2%	0.003
		Medium	1	-0.400	-0.754; -0.046	0.027	0.0%	1.000
		Long	2	-0.408	-0.750; -0.066	0.139	69.0%	0.072
	Study design	Split-mouth	4	-0.483	-0.787; -0.180	0.002	75.2%	0.003
		Parallel	3	-0.408	-0.750; -0.066	0.139	69.0%	0.072
Metronidazole	Overall		5	0.008	-0.091; 0.107	0.877	0.0%	0.900
	Follow-up*	Short	4	0.013	-0.089; 0.115	0.803	0.0%	0.824
		Medium	1	-0.070	-0.465; 0.325	0.729	np	np
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	2	0.060	-0.226; 0.345	0.683	0.0%	0.354
		Parallel	3	0.001	-0.105; 0.106	0.989	0.0%	0.969
Minocycline	Overall		7	-0.189	-0.251; -0.126	0.008	86.8%	0.000
	Follow-up*	Short	6	-0.404	-0.698; -0.110	0.007	89.0%	0.000
		Medium	0	np	np	np	np	np
		Long	1	-0.120	-0.614; 0.374	0.634	np	np
	Study design	Split-mouth	2	-1.025	-1.852; -0.198	0.015	0.0%	0.439
		Parallel	5	-0.301	-0.573; -0.028	0.031	90.2%	0.000
Tetracycline fibre	Overall		5	-0.327	-0.552; -0.101	0.005	95.2%	0.000
	Follow-up*	Short	4	-0.256	-0.487; -0.024	0.030	96.2%	0.000
		Medium	1	-1.180	-1.871; -0.489	0.001	np	np
		Long	0	np	np	np	np	np
	Study design	Split-mouth	3	-0.304	-0.560; -0.049	0.020	93.7%	0.000
		Parallel	2	-0.606	-1.608; 0.397	0.0236	88.1%	0.004
Tetracycline strip	Overall		2	-0.463	-0.401; -0.163	np	np	np

np, not performed; *n*, number of studies.

*Short- (<6 months), medium- (6–12 months) or long-term (>12 months) studies.

Table 7. Meta-analyses of different local antimicrobials for plaque index (PII) and bleeding on probing (BOP) changes expressed as weighted mean difference (WMD), with 95% confidence interval (CI) and evaluation of heterogeneity

Variable	Product	<i>n</i>	WMD	95% CI	<i>p</i> -value	<i>I</i> ² (%)	<i>p</i> -value
BOP	Chlorhexidine varnish	3	-4.840	-7.692; -1.988	0.001	97.4	0.000
	Metronidazole	3	-4.475	-6.734; -2.216	0.000	98.9	0.000
	Minocycline	3	-0.871	-4.449; 2.708	0.634	99.9	0.000
	Tetracycline fibre	2	-24.948	-43.077; -6.818	0.007	100.0	0.000
PII	Chlorhexidine chip	3	0.147	0.099; 0.194	0.000	0.0	0.000
	Chlorhexidine varnish	4	-0.112	-0.331; 0.106	0.313	0.0	0.313
	Doxycycline	2	0.107	-0.211; 0.426	0.509	75.5	0.509
	Minocycline	3	0.239	0.060; 0.419	0.009	0.0	0.009
	Tetracycline fibre	2	-0.150	-0.188; -0.112	0.000	0.0	0.227

n, number of studies.

follow-ups were included (Daneshmand et al. 2002, Goodson et al. 2007, Bland et al. 2010).

The analysed publication bias did not demonstrate significant results, although relevant factors in the selected studies should be highlighted. Most of the included studies were supported by private funds that might have influenced the results due

in light of the commercial interests. Some studies made multiple comparisons using one single control group, while in others each test group was compared with a control group. We thus considered the data of each group as an independent study: this fact might have given the studies with multiple comparisons more weight in the meta-analysis.

When analysing the significant added beneficial effect demonstrated by most of the antimicrobials in this systematic review, it is important to focus on the magnitude of the effect and its clinical relevance. Although some agents, especially tetracycline fibres, doxycycline and minocycline achieved a significant added benefit, with others, the small magnitude of

the differences precludes any clear recommendation for its adjunctive use in the management of localized deep or recurrent pockets in chronic periodontitis patients. When considering the adjunctive use of these products clinicians should also consider other factors, such as the ease of handling, the time employed in its application and its cost; all potentially influencing the overall efficiency of these therapies.

In conclusion, the scientific evidence supports the adjunctive use of local antimicrobials to SRP in deep or recurrent periodontal sites, mostly when the vehicle has shown pharmacodynamic properties assuring the sustained release of the antimicrobial. This evidence must be interpreted with caution, as the reported data were highly heterogeneous and most of the selected studies were categorized with a high degree of bias. There is a need for further clinical trials with strict methodological criteria for allowing a more precise assessment of the efficacy of local antimicrobials in the treatment of chronic periodontitis.

References

- Agan, S., Sonmez, S. & Serdar, M. (2006) The effect of topical doxycycline usage on gingival crevicular fluid MMP-8 levels of chronic and aggressive periodontitis patients: a pilot study. *International Journal of Dental Hygiene* **4**, 114–121.
- Aimetti, M., Romano, F., Torta, I., Cirillo, D., Caposio, P. & Romagnoli, R. (2004) Debridement and local application of tetracycline-loaded fibres in the management of persistent periodontitis: results after 12 months. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 166–172.
- Akalin, F. A., Baltacioglu, E., Sengun, D., Hekimoglu, S., Taskin, M., Etikan, I. & Fisenk, I. (2004) A comparative evaluation of the clinical effects of systemic and local doxycycline in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Oral Science* **46**, 25–35.
- Azmak, N., Atilla, G., Luoto, H. & Sorsa, T. (2002) The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology* **73**, 608–615.
- Bland, P. S., Goodson, J. M., Gunsolley, J. C., Grossi, S. G., Otomo-Corgel, J., Doherty, F. & Comiskey, J. L. (2010) Association of antimicrobial and clinical efficacy: periodontitis therapy with minocycline microspheres. *Journal of the International Academy of Periodontology* **12**, 11–19.
- Bogren, A., Teles, R. P., Torresyap, G., Haffajee, A. D., Socarransky, S. S. & Wennstrom, J. L. (2008) Locally delivered doxycycline during supportive periodontal therapy: a 3-year study. *Journal of Periodontology* **79**, 827–835.
- Bonito, A. J., Lux, L. & Lohr, K. N. (2005) Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology* **76**, 1227–1236.
- Caffesse, R. G., Sweeney, P. L. & Smith, B. A. (1986) Scaling and root planing with and without periodontal flap surgery. *Journal of Clinical Periodontology* **13**, 205–210.
- Carvalho, J., Novak, M. J. & Mota, L. F. (2007) Evaluation of the effect of subgingival placement of chlorhexidine chips as an adjunct to scaling and root planing. *Journal of Periodontology* **78**, 997–1001.
- Cosyn, J. & Wyn, I. (2006) A systematic review on the effects of the chlorhexidine chip when used as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **77**, 257–264.
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T. & Moradi Sabzevar, M. (2005) A chlorhexidine varnish implemented treatment strategy for chronic periodontitis: short-term clinical observations. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 750–756.
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T. & Moradi Sabzevar, M. (2006) Clinical benefits of subgingival chlorhexidine varnish application as an adjunct to same-day full-mouth root planing: a pilot study. *Journal of Periodontology* **77**, 1074–1079.
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T. & Moradi Sabzevar, M. (2007) Subgingival chlorhexidine varnish administration as an adjunct to same-day full-mouth root planing. I. Clinical observations. *Journal of Periodontology* **78**, 430–437.
- Daneshmand, N., Jorgensen, M. G., Nowzari, H., Morrison, J. L. & Slots, J. (2002) Initial effect of controlled release chlorhexidine on subgingival microorganisms. *Journal of Periodontal Research* **37**, 375–379.
- Drisko, C. L., Cobb, C. M., Killoy, W. J., Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L., Lowenguth, R. A., Caton, J. G., Encarnacion, M., Knowles, M. & Goodson, J. M. (1995) Evaluation of periodontal treatments using controlled-release tetracycline fibers: clinical response. *Journal of Periodontology* **66**, 692–699.
- Eickholz, P., Kim, T. S., Burklin, T., Schacher, B., Renggli, H. H., Schaecken, M. T., Holle, R., Kubler, A. & Ratka-Kruger, P. (2002) Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 108–117.
- Friesen, L. R., Williams, K. B., Krause, L. S. & Killoy, W. J. (2002) Controlled local delivery of tetracycline with polymer strips in the treatment of periodontitis. *Journal of Periodontology* **73**, 13–19.
- Goodson, J. M., Gunsolley, J. C., Grossi, S. G., Bland, P. S., Otomo-Corgel, J., Doherty, F. & Comiskey, J. (2007) Minocycline HCl microspheres reduce red-complex bacteria in periodontal disease therapy. *Journal of Periodontology* **78**, 1568–1579.
- Gopinath, V., Ramakrishnan, T., Emmadi, P., Ambalavanan, N., Mammen, B. & Vijayalakshmi. (2009) Effect of a controlled release device containing minocycline microspheres on the treatment of chronic periodontitis: A comparative study. *Journal of the Indian Society of Periodontology* **13**, 79–84.
- Graca, M. A., Watts, T. L., Wilson, R. F. & Palmer, R. M. (1997) A randomized controlled trial of a 2% minocycline gel as an adjunct to non-surgical periodontal treatment, using a design with multiple matching criteria. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 249–253.
- Greenstein, G. (2000) Nonsurgical periodontal therapy in 2000: a literature review. *Journal of American Dental Association* **131**, 1580–1592.
- Griffiths, G. S., Smart, G. J., Bulman, J. S., Weiss, G., Shrowder, J. & Newman, H. N. (2000) Comparison of clinical outcomes following treatment of chronic adult periodontitis with subgingival scaling or subgingival scaling plus metronidazole gel. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 910–917.
- Grisi, D. C., Salvador, S. L., Figueiredo, L. C., Souza, S. L., Novaes, A. B. & Grisi, M. F. (2002) Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 875–881.
- Gupta, R., Pandit, N., Aggarwal, S. & Verma, A. (2008) Comparative evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline hyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Contemporary Dental Practice* **9**, 25–32.
- Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Dibart, S., Smith, C., Kent, R. L. Jr & Socarransky, S. S. (1997) The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 324–334.
- Haffajee, A. D., Socarransky, S. S. & Gunsolley, J. C. (2003) Systemic anti-infective periodontal therapy. A systematic review. *Annals of Periodontology* **8**, 115–181.
- Hanes, P. J. & Purvis, J. P. (2003) Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Annals of Periodontology* **8**, 79–98.
- Heasman, P. A., Heasman, L., Stacey, F. & McCracken, G. I. (2001) Local delivery of chlorhexidine gluconate (PerioChip) in periodontal maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 90–95.
- Henderson, R. J., Boyens, J. V., Holborow, D. W. & Pack, A. R. (2002) Scaling and root-planing treatment with adjunctive subgingival minocycline. A clinical pilot study over six months, of sites adjacent to and remote from the antibiotic application. *Journal of the International Academy of Periodontology* **4**, 77–87.
- Herrera, D., Alonso, B., Leon, R., Roldan, S. & Sanz, M. (2008) Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 45–66.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldan, S. (2002) A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 136–159.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G. & Spiegelhalter, D. J. (2009) A re-evaluation of random-effects meta-analysis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* **172**, 137–159.
- Hung, H. C. & Douglass, C. W. (2002) Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 975–986.
- Jarrold, C. R., Allaker, R. P., Young, K. A., Heath, M. R., Hardie, J. M. & Lynch, E. (1997) Clinical and microbiological effects of topical minocycline in the treatment of elderly patients with periodontitis. *British Dental Journal* **183**, 51–56.
- Jeffcoat, M. K., Bray, K. S., Ciancio, S. G., Dentino, A. R., Fine, D. H., Gordon, J. M., Gunsolley, J. C., Killoy, W. J., Lowenguth, R. A.,

- Magnusson, N. I., Offenbacher, S., Palkanis, K. G., Proskin, H. M., Finkelman, R. D. & Flashner, M. (1998) Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *Journal of Periodontology* **69**, 989–997.
- Jeffcoat, M. K., Palkanis, K. G., Weatherford, T. W., Reese, M., Geurs, N. C. & Flashner, M. (2000) Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *Journal of Periodontology* **71**, 256–262.
- Jeong, S. N., Han, S. B., Lee, S. W. & Magnusson, I. (1994) Effects of tetracycline-containing gel and a mixture of tetracycline and citric acid-containing gel on non-surgical periodontal therapy. *Journal of Periodontology* **65**, 840–847.
- Jones, A. A., Kornman, K. S., Newbold, D. A. & Manwell, M. A. (1994) Clinical and microbiological effects of controlled-release locally delivered minocycline in periodontitis. *Journal of Periodontology* **65**, 1058–1066.
- Kasaj, A., Chiriacide, A. & Willershausen, B. (2007) The adjunctive use of a chlorhexidine chip following treatment with a new ultrasonic device in supportive periodontal therapy: a prospective, controlled clinical study. *International Journal of Dental Hygiene* **5**, 225–231.
- Killooy, W. J. (2002) The clinical significance of local chemotherapies. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 22–29.
- Kinane, D. F. & Radvar, M. (1999) A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology* **70**, 1–7.
- Lie, T., Bruun, G. & Boe, O. E. (1998) Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *Journal of Periodontology* **69**, 819–827.
- Machion, L., Andia, D. C., Benatti, B. B., Carvalho, M. D., Nogueira-Filho, G. R., Casati, M. Z., Nociti, F. H. Jr & Sallum, E. A. (2004) Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a clinical study. *Journal of Periodontology* **75**, 464–469.
- Machion, L., Andia, D. C., Lecio, G., Nociti, F. H. Jr, Casati, M. Z., Sallum, A. W. & Sallum, E. A. (2006) Locally delivered doxycycline as an adjunctive therapy to scaling and root planing in the treatment of smokers: a 2-year follow-up. *Journal of Periodontology* **77**, 606–613.
- Meinberg, T. A., Barnes, C. M., Dunning, D. G. & Reinhardt, R. A. (2002) Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *Journal of Periodontology* **73**, 167–172.
- Minabe, M., Takeuchi, K., Nishimura, T., Hori, T. & Umamoto, T. (1991) Therapeutic effects of combined treatment using tetracycline-immobilized collagen film and root planing in periodontal furcation pockets. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 287–290.
- Mizrak, T., Guncu, G. N., Caglayan, F., Balci, T. A., Aktar, G. S. & Ipek, F. (2006) Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters and prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontology* **77**, 437–443.
- Nakagawa, T., Yamada, S., Oosuka, Y., Saito, A., Hosaka, Y., Ishikawa, T. & Okuda, K. (1991) Clinical and microbiological study of local minocycline delivery (Periochip) following scaling and root planing in recurrent periodontal pockets. *Bulletin of Tokyo Dental College* **32**, 63–70.
- Newman, M. G., Kornman, K. S. & Doherty, F. M. (1994) A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *Journal of Periodontology* **65**, 685–691.
- Noyan, U., Yilmaz, S., Kuru, B., Kadir, T., Acar, O. & Buget, E. (1997) A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 158–165.
- Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. (1998) Adjunctive systemic and locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis: a controlled clinical study. *British Dental Journal* **11**, 548–552.
- Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. (1999) Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 158–163.
- Paolantonio, M., D'Angelo, M., Grassi, R. F., Perinetti, G., Piccolomini, R., Pizzo, G., Annunziata, M., D'Archivio, D., D'Ercole, S., Nardi, G. & Guida, L. (2008) Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. *Journal of Periodontology* **79**, 271–282.
- Paolantonio, M., D'Ercole, S., Pilloni, A., D'Archivio, D., Lisanti, L., Graziani, F., Femminella, B., Sammartino, G., Perillo, L., Tete, S., Perfetti, G., Spoto, G., Piccolomini, R. & Perinetti, G. (2009) Clinical, microbiologic, and biochemical effects of subgingival administration of a Xanthan-based chlorhexidine gel in the treatment of periodontitis: a randomized multicenter trial. *Journal of Periodontology* **80**, 1479–1492.
- Paraskevas, S., Huizinga, J. D. & Loos, B. G. (2008) A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 277–290.
- Pradeep, A. R., Sagar, S. V. & Daisy, H. (2008) Clinical and microbiologic effects of subgingivally delivered 0.5% azithromycin in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Periodontology* **79**, 2125–2135.
- Quirynen, M., Teughels, W., De Soete, M. & van Steenberghe, D. (2002) Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000* **28**, 72–90.
- Radvar, M., Pourtaghi, N. & Kinane, D. F. (1996) Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology* **67**, 860–865.
- Riep, B., Purucker, P. & Bernimoulin, J. P. (1999) Repeated local metronidazole-therapy as adjunct to scaling and root planing in maintenance patients. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 710–715.
- Rodrigues, R. M. J., Goncalves, C., Souto, R., Feres-Filho, E. J., Uzeda, M. & Colombo, A. P. V. (2004) Antibiotic resistance profile of the subgingival microbiota following systemic or local tetracycline therapy. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 420–427.
- Sakellari, D., Ioannidis, I., Antoniadou, M., Slini, T. & Konstantinidis, A. (2010) Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology* **12**, 20–26.
- Sanz, M. & Teughels, W. (2008) Innovations in non-surgical periodontal therapy: consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 3–7.
- Soskolne, W. A., Chajek, T., Flashner, M., Landau, I., Stabholtz, A., Kolatch, B. & Lerner, E. I. (1998) An in vivo study of the chlorhexidine release profile of the PerioChip in the gingival crevicular fluid, plasma and urine. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 1017–1021.
- Soskolne, W. A., Heasman, P. A., Stabholz, A., Smart, G. J., Palmer, M., Flashner, M. & Newman, H. N. (1997) Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multi-center study. *Journal of Periodontology* **68**, 32–38.
- van Steenberghe, D., Bercy, P., Kohl, J., De Boever, J., Adriaens, P., Vanderfaillie, A., Adriaenssens, C., Rompen, E., De Vree, H., McCarthy, E. F., Vandenhoven, G. (1993) Subgingival minocycline hydrochloride ointment in moderate to severe chronic adult periodontitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter study. *Journal of Periodontology* **64**, 637–644.
- Stelzel, M. & Flores-de-Jacoby, L. (2000) Topical metronidazole application as an adjunct to scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology* **27**, 447–452.
- Ten Heggeler, J. M., Slot, D. E. & Van der Weijden, G. A. (2011) Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* **22**, 779–788.
- Timmerman, M. F., van der Weijden, G. A., van Steenberghe, T. J., Mantel, M. S., de Graaff, J. & van der Velden, U. (1996) Evaluation of the long-term efficacy and safety of locally-applied minocycline in adult periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **23**, 707–716.
- Tobias, A. (2008) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Stata Technical Bulletin* **47**, 15–17.
- Tonetti, M. S., Cortellini, P., Carnevale, G., Catta-briga, M., de Sanctis, M. & Pini Prato, G. P. (1998) A controlled multicenter study of adjunctive use of tetracycline periodontal fibers in mandibular class II furcations with persistent bleeding. *Journal of Clinical Periodontology* **25**, 728–736.
- Van Dyke, T. E., Offenbacher, S., Braswell, L. & Lessem, J. (2002) Enhancing the value of scaling and root-planing: Arestin clinical trial results. *Journal of the International Academy of Periodontology* **4**, 72–76.
- Walker, C. B., Gordon, J. M., Magnusson, I. & Clark, W. B. (1993) A role for antibiotics in the treatment of refractory periodontitis. *Journal of Periodontology* **64**, 772–781.
- Wennstrom, J. L., Newman, H. N., MacNeill, S. R., Killooy, W. J., Griffiths, G. S., Gillam, D. G., Krok, L., Needleman, I. G., Weiss, G. & Garrett, S. (2001) Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multicentre trial of 2 treatment approaches. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 753–761.
- Williams, R. C., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Adams, D. F., Armitage, G. C., Bray, K., Caton, J., Cochran, D. L., Drisko, C. H., Fiorellini, J. P., Giannobile, W. V., Grossi, S., Guerrero, D. M., Johnson, G. K., Lamster, I. B., Magnusson, I., Oringer, R. J., Persson, G.

- R., Van Dyke, T. E., Wolff, L. F., Santucci, E. A., Rodda, B. E. & Lessem, J. (2001) Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of Periodontology* **72**, 1535–1544.
- Wong, M. Y., Lu, C. L., Liu, C. M., Houm, L. T. & Chang, W. K. (1998) Clinical response of localized recurrent periodontitis treated with scaling, root planing, and tetracycline fiber.

Journal of the Formosan Medical Association **97**, 490–497.

- Yalcin, F., Demirel, K. & Onan, U. (1999) Evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy with scaling and root planing: short-term clinical results. *Periodontal Clinical Investigations* **21**, 23–27.

Address:

David Herrera
Facultad de Odontología
Universidad Complutense
Plaza Ramón y Cajal s/n, Ciudad
Universitaria
28040 Madrid, Spain
E-mail: davidher@odon.ucm.es

Clinical Relevance

Scientific rationale for the study: Previous systematic reviews have demonstrated significant benefits on adjunctive local antimicrobials when compared with debridement alone. Nevertheless, the need for evaluating the new evidence published in the

last years fostered the development of a new systematic review.

Principal findings: Statistically significant differences for both changes in probing pocket depth and clinical attachment level in favour of the adjunctive local antimicrobials groups were found.

Practical implications: Although the scientific evidence supports this strategy of treatment, no definitive practical advice could be given in view of the high risk of bias of the evidence published up to our days.

Artículo #3: Figuero, E., Nóbrega, D.F., García-Gargallo, M., Tenuta, L.M.A., Herrera, D., Carvalho, J. (2017) Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* 44 (Suppl. 18): S116-S134.

Control de placa mecánico y químico en el manejo simultáneo de gingivitis y caries: una revisión sistemática.

Objetivo: Analizar la evidencia disponible sobre el efecto del control mecánico y/o químico de placa en el manejo simultáneo de gingivitis y caries.

Material y métodos: Se diseñó un protocolo para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y controlados (ECC), estudios de cohortes y series de casos prospectivos (SCP), con al menos 6 meses de seguimiento que presentasen resultados en términos de placa, gingivitis y caries. Se extrajo la información relevante de los textos completos incluyendo la calidad y el riesgo de sesgo. Cuando fue posible se realizaron meta-análisis.

Resultados: Tras la selección inicial de 1373 títulos se incluyeron 15 ECA, 10 ECC y 2 SCP. Existe evidencia de leve a moderada de que la combinación del control de placa mecánico profesional e individual reduce de forma significativa el índice de placa estandarizado [$n=10$; media ponderada=0,783; intervalo de confianza al 95% (95% IC) (0,158;1,407); $p = 0,014$] y el índice gingival [$n=4$; media ponderada=1,28; 95% IC (0.631;2.825); $p = 0,002$]. La adición de flúor al control mecánico de placa es relevante para el manejo de caries [$n=5$; media ponderada=1.159; 95% IC (0,145;2.172): $p=0,025$] y los colutorios de clorhexidina para la gingivitis.

Conclusión: Los procedimientos para el control mecánico de placa son efectivos en la reducción de placa y gingivitis. La adición de flúor al control mecánico de placa es significativo en la reducción del incremento de caries. Los colutorios de clorhexidina tiene un efecto positivo en gingivitis y un papel no concluyente en caries.

Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review

Elena Figuero¹, Diego F. Nóbrega²,
María García-Gargallo¹, Livia M. A.
Tenuta², David Herrera¹ and Joana C.
Carvalho³

¹EETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain; ²Piracicaba Dental School, University of Campinas (UNICAMP), Piracicaba, Brazil; ³Faculty of Medicine and Dentistry, Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium

Figuero E, Nóbrega DF, García-Gargallo M, Tenuta LMA, Herrera D, Carvalho JC. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2017; 44 (Suppl. 18): S116–S134. doi: 10.1111/jcpe.12674.

Abstract

Aim: To report the evidence on the effect of mechanical and/or chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries.

Material and Methods: A protocol was designed to identify randomized (RCTs) and controlled (CCTs) clinical trials, cohort studies and prospective case series (PCS), with at least 6 months of follow-up, reporting on plaque, gingivitis and caries. Relevant information was extracted from full papers, including quality and risk of bias. Meta-analyses were performed whenever possible.

Results: After the screening of 1,373 titles, 15 RCTs, 10 CCTs and 2 PCS were included. Low to moderate evidence support that combined professional and self-performed mechanical plaque control significantly reduces standardized plaque index [$n = 4$; weighted mean difference (WMD) = 1.294; 95% CI (0.445; 2.144); $p = 0.003$] and gingivitis scores [$n = 4$; WMD = 1.728; 95% CI (0.631; 2.825); $p = 0.002$]. The addition of fluoride to mechanical plaque control is relevant for caries management [$n = 5$; WMD = 1.159; 95% CI (0.145; 2.172); $p = 0.025$] while chlorhexidine rinses are relevant for gingivitis.

Conclusion: Mechanical plaque control procedures are effective in reducing plaque and gingivitis. The addition of fluoride to mechanical plaque control is significant for caries management. Chlorhexidine rinse has a positive effect on gingivitis and inconclusive role in caries.

Key words: caries; mechanical plaque control; DMF; gingival index; gingivitis; chemical plaque control; meta-analyses; plaque index; systematic review

Accepted for publication 13 December 2016

Conflict of interest and source of funding statement

The authors have stated explicitly that there are no conflict of interest in connection with this article. This work was self-funded by the EETEP (Etiology and Therapy of Periodontal Diseases) Research Group, University Complutense, Madrid, Spain, and by the Catholic University of Louvain (UCL), Faculty of Medicine and Dentistry, Brussels, Belgium and by the University of Campinas (UNICAMP), Piracicaba Dental School, Piracicaba, Brazil.

Periodontal diseases (gingivitis and periodontitis) are considered inflammatory diseases of microbiological origin. Their most important risk factor is the accumulation of a plaque biofilm at and below the gingival margin, which is then associated with an inappropriate and destructive host inflammatory immune response (Chapple et al. 2015). Dental caries is an ubiquitous process defined as the result of a localized chemical dissolution of the tooth surface caused by acid production

by the dental biofilm exposed frequently to sugars (Fejerskov et al. 2015). Following these concepts, it may be stated that the dental biofilm is a biological determinant associated with the development of both periodontal diseases and dental caries.

Although not all patients with gingivitis will develop periodontitis, the management of gingivitis is considered both a primary prevention strategy for periodontitis and secondary for recurrent periodontitis

(Chapple et al. 2015). Similarly, dental caries may be managed in such way that caries lesions at clinical and/or radiographic levels never form (Carvalho 2014). Inactivation of active non-cavitated lesions is the most important strategy to inhibit further caries progression (Thylstrup 1998, Nyvad et al. 2003, Carvalho & Mestrinho 2014). To some extent, this concept also applies to cavitated lesions provided that regular disorganization of the dental biofilm is possible. Fluoride has a key role in this management, reducing the rate of tooth mineral loss (Fejerskov et al. 1981, Tenuta & Cury 2010).

Recent evidence, coming from systematic reviews, supports the efficacy of mechanical (Needleman et al. 2015, Salzer et al. 2015, Van der Weijden & Slot 2015) and chemical plaque control (Serrano et al. 2015) in the reduction of plaque levels. Therefore, it seems reasonable that both procedures might have a simultaneous impact on gingivitis and caries, as there is independent evidence that both methods are effective in controlling gingivitis (Chapple et al. 2015, Tonetti et al. 2015) and professional and self-performed mechanical plaque control in combination with fluorides reduces coronal caries increment in children and adolescents (Marinho et al. 2003, Axelsson et al. 2004) as well as inactivate root caries lesions in elderly (Nyvad & Fejerskov 1986, Ekstrand et al. 2013). Therefore, the main objective of this systematic review was to answer the PICO question: *In systemically healthy patients, which is the effect of mechanical and/or chemical plaque control methods on plaque/gingivitis reduction and on caries increment?*

Material and methods

A protocol was developed in advance considering the following specific items:

- **Population:** Systemically healthy patients.
- **Intervention:** (i) mechanical plaque control procedures with or without the additional use of fluoride and/or (ii) chemical plaque control formulations adjunctive

to oral hygiene procedures with or without prophylaxis.

- **Comparison:** Any mechanical or chemical plaque control regime (positive control) or placebo (negative control) or no control regime.
- **Outcome:** The primary main common outcome of the study was plaque reduction, followed by gingivitis or bleeding indices reduction (periodontal outcome) and caries increment (new caries lesions, caries outcome). The secondary outcome was change in caries lesions activity (non-cavitated or cavitated lesions).

Eligibility criteria

Inclusion criteria

- Randomized clinical trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs), cohort studies and prospective case series (PCS), with at least 6 months of follow-up.
- Any index related to plaque, gingivitis (or bleeding) indices and caries increment included among the outcome variables studied.
- Systemically physically and mentally healthy patients.
- In case of chemical plaque control: test product delivered as a mouthrinse, dentifrice or gel, adjunctively to mechanical oral hygiene (including toothbrushing).

Exclusion criteria

- Additional periodontal mechanical therapy, before or after baseline, excluding professional prophylaxis, supragingival scaling or tooth polishing.
- Patients wearing orthodontic appliances
- Chronically medicated with drugs that may affect gingivitis.
- Patients with untreated periodontitis.

Information sources and search

The search (Appendix S1) was independently performed (EF, JCC) in two electronic databases [National Library of Medicine (MEDLINE via PubMed) and Cochrane Central Register of Controlled Trials] until May 2016.

Study selection

Titles and abstracts were screened by two independent reviewers (DFN and MGG). Reviewers were calibrated for study screening against another experienced reviewer (EF). Full text of studies of possible relevance was obtained for independent assessment by the same reviewers. Any disagreement was resolved by discussion between reviewers.

Data extraction

Data were extracted (DFN, MGG) with specially designed data extraction forms. Any disagreement was discussed, and a third reviewer (EF) was consulted when necessary. When the study results were published more than once or were detailed in multiple publications, the most complete data set was identified and included.

Quality assessment, risk of bias in individual studies and across studies

The quality assessment was carried out by two of the authors (DFN and JCC). Disagreements were solved by discussion until a consensus was reached.

In case of RCTs and CCTs, a quality of methods analysis was performed according to Higgins et al. (2011) and Moher et al. (2012); for observational studies, a modification of the Newcastle-Ottawa scale (NOS) was used (Wells et al. 2011, Sanz-Sanchez et al. 2015).

A quality of reporting analyses was also performed (Graziani et al. 2012).

The publication bias was evaluated using the Egger's linear regression method (Egger & Smith 1998). A sensitivity analysis of the meta-analysis results was performed (Tobias & Campbell 1999).

Data analyses

Mean values of all outcomes were directly pooled with weighted mean differences (WMDs) and 95% CIs. In the case of plaque and gingival inflammation, due to the high variability of indexes found in the literature, standardized WMDs were calculated (difference in the mean outcome between groups/standard deviation of outcome among

participants). Study-specific estimates were pooled (DerSimonian & Laird 1986), and the random-effect model results were presented. The statistical heterogeneity among studies was assessed using the Q test according to DerSimonian and Laird as well as the I² index (Higgins et al. 2003).

STATA[®] (StataCorp LP, Lake-way Drive, College Station, TX, USA) intercooled software was used to perform all analyses. Statistical significance was defined as a *p* value <0.05.

Strength of the evidence

The quality of assessment for each procedure was rated into high, moderate, low and very low level of evidence, according to Needleman et al. (2005).

Results

Search

Figure 1 depicts the study flow chart: 1,373 titles were identified by the electronic search. Once the titles and abstracts were evaluated, 1,280 studies were discarded resulting in 93 studies that were subjected to full-text analysis. Finally, 32 papers were included. The reasons for exclusion of studies included in the full-text analysis are listed in Appendix S2.

Study characteristics

Information related to study characteristics is presented in Table 1. Schoolchildren 6–16 years old were the most frequently selected population in the included studies. The sample size at baseline for both test and control groups ranged from 16 to 574 participants. The corresponding values for the final examinations were from 16 to 383 participants. The period of follow-up for the majority of the studies ranged from 24 to 36 months. Selected indices to assess primary outcomes are presented in Table 2.

Risk of bias, quality of design and reporting in individual studies

A total of 15 RCTs, 10 CCTs and two PCS were included. The quality assessment of individual RCTs/CCTs and PCs is summarized in tables S1

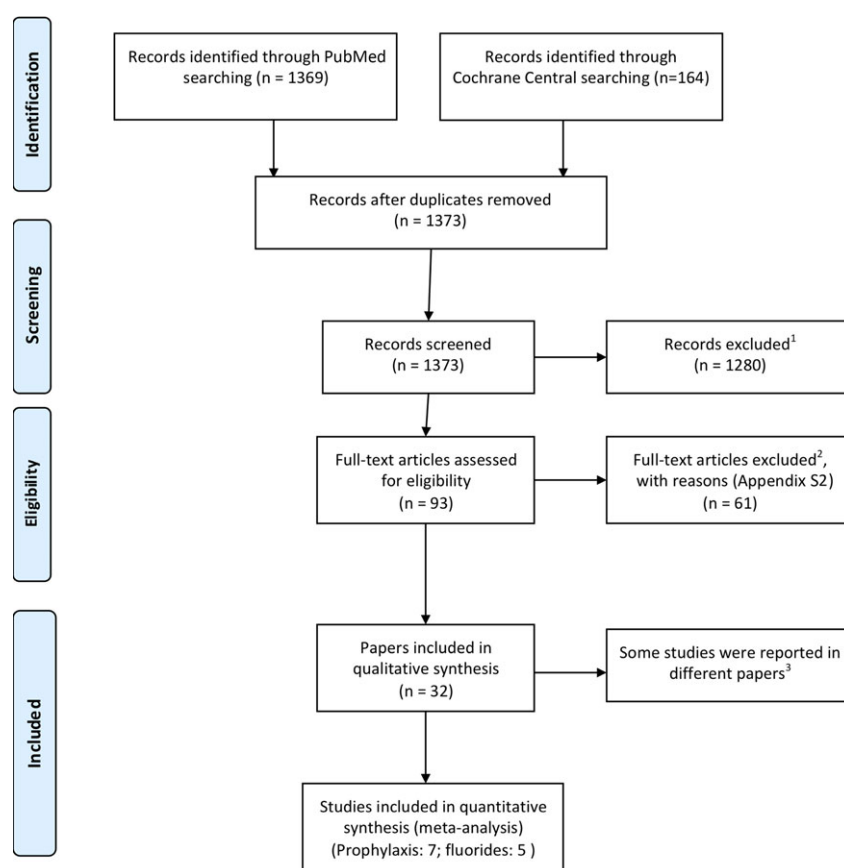


Fig. 1. Flow diagram.

1 Agreement = 95.89%; kappa = 0.45; 95% CI (0.35; 0.56); *p* < 0.001.

2 Agreement = 88.19%; kappa = 0.41; 95% CI (0.19; 0.64); *p* < 0.001.

3 Three studies were reported in more than one article:

- In two papers. (Axelsson et al. 1976, Emilson et al. 1982).
- In three papers (Horowitz et al. 1976, 1977, Horowitz 1980).
- In four papers (Lindhe & Axelsson 1973, Axelsson & Lindhe 1974, 1977, Lindhe et al. 1975).

and S2, respectively. Quality of design and reporting is presented in Table S3.

Descriptive results

Interventions (Table 3) were categorized in mechanical (*n* = 23) and chemical plaque control (*n* = 4). Fluorides were adjunctive with either mechanical or chemical plaque control interventions. Descriptive results based on type of intervention are presented in Table 4.

Mechanical plaque control

Professional toothcleaning (PTC). The efficacy of PTC, including flossing, and using 5% monofluorophosphate

(MFP) prophylactic paste compared to toothbrushing with 0.2% sodium fluoride (NaF) solution (Lindhe & Axelsson 1973, Axelsson & Lindhe 1974, 1977, Lindhe et al. 1975, Kjaerheim et al. 1980) and to mouthrinse with 0.2% NaF solution (Hamp et al. 1978) was demonstrated in a series of controlled clinical trials carried out in Scandinavian countries. Significant reductions in plaque and gingival scores, concurrently with significantly lower caries increment in the test groups, were observed at the end of the study periods. Similar findings were observed in clinical trials carried out in Germany (Kli-mek et al. 1985) and in Russia

Table 1. Study characteristics: follow-up, subgroups, age, sample size and gender, for each comparison, categorized by plaque control regimen: (1A) Efficacy of professional toothcleaning; (1B) frequency of professional toothcleaning; (1C) combined effect of professional tooth cleaning and OHI; (1D) combined effect of professional tooth cleaning and fluorides; (2) motivation and OHI without professionally tooth cleaning; (3A) manual vs powered toothbrushes; (3B) toothbrushing with/without fluoride; (4) chemical plaque control

Regimen	Reference	Country	Setting	Centres	Follow-up (in months)	Reason for (sub)group	Age (in years)	n Control		n Test		Gender (n Female)		
								Baseline	Final	Baseline	Final	Overall	Test	
														Age Range (sub)groups
<i>Mechanical plaque control</i>														
1A	Lindhe & Axelsson (1973); Axelsson & Lindhe (1974); Lindhe et al. (1975); Axelsson & Lindhe (1977)	Sweden	University	1	12, 24, 36, 48	Age	7–8 10–11 13–14	46 31 23	37 26 15	49 44 23	39 33 13	NR NR NR	NR NR NR	
1A	Hamp et al. (1978)	Sweden	University	1	12, 24, 36	Grade	10 (3rd grade) 11 (4th grade)	101 104	73 73	113 88	77 60	115 92	55 51	60 41
1A	Kjaerheim et al. (1980)	Norway	University	2	12, 24	Grade	7–14 (All grades) 7–8 (1st grade) 10–11 (4th grade) 13–14 (7th grade)	179 66 55 58	139 47 44 48	170 59 58 53	154 54 52 48	NR NR NR NR	NR NR NR NR	
1A	Ashley & Sainsbury (1981)	England	University	2	12, 24, 36	None	11–14	NR	102	NR	119	221	102	119
1A	Klimek et al. (1985)	Germany	University	2	24	None	12–14	167	117	115	104	119	65	54
1A	Petersen (1989)	Denmark	Private practice	1	12, 24	None	19–61	NA	NA	89	89	NA	NA	58
1A	Ekstrand et al. (2000)	Russia	University	2	12, 30	Age	All 3 6 11 03–13	145 45 50 50 NA	145 45 50 50 NA	145 45 50 50 50	145 45 50 50 30	NR NR NR NR NA	NR NR NR NR 16	
1A	Chambrone & Chambrone (2011)	Brazil	Private practice	1	240	None								
1B	Hamp & Johansson (1982)	Sweden	Public Health Service	1	12, 24, 36	Treatment	16–19 16–19 16–19	NR NR NR	20 20 20	NR NR NR	29 32 25	NR NR NR	NR NR NR	NR NR NR
1B	Hamp et al. (1984)	Sweden	Public Health Service	1	12	School	13–14 13–14	NR NR	29 33	NR NR	33 37	NR NR	NR NR	NR NR
1C	Horowitz et al. (1976, 1977), Horowitz (1980)	USA	Public Health Service	1	8, 12, 20, 24, 32	None	10–13	234	168	236	144	209	109	100
1C	Axelsson & Lindhe (1981)	Sweden	University	1	18	None	13–14	52	NR	52	NR	NR	NR	NR
1D	Axelsson & Lindhe (1975)	Sweden	University	1	12	None	13–14	41	38	41	40	51	25	26
1D	Zickert et al. (1982)	Sweden	University	1	12, 24	Treatment	13–14 13–14 13–14	47 49 49	44 44 44	48 49 48	45 44 39	NR NR NR	NR NR NR	NR NR NR

Table 1. (continued)

Regimen	Reference	Country	Setting	Centres	Follow-up (in months)	Reason for (sub)group	Age (in years) Age Range (sub)groups	n Control		n Test		Gender (n Female)	
								Baseline	Final	Baseline	Final	Overall	Control Test
2	Fischman et al. (1977)	USA	University	1	6, 12, 18, 24, 30, 36	Treatment	11	NR	NR	NR	NR	NR	NR
2	Melsen & Agerbaek (1980)	Denmark	University	1	12, 24	Grade	11–15 (6–7th grades)	NR	83	NR	81	NR	NR
2	van Palenstein Helderman et al. (1997)	Tanzania	University	2	3, 8, 15, 36	None	11–15 (8th grade) 9–14	NR	19	NR	19	NR	NR
2	Zanin et al. (2007)	Brazil	University	1	3, 6, 9, 12, 15	None	6	150	122	400	309	NR	NR
2	Mbawalla et al. (2013)	Tanzania	Public Health Service & University	3	24	None	12–21	503	358	574	374	NR	229 346
2	Angelopoulou et al. (2015)	Greece	Private practice & University	3	6, 18	None	10–11, 5	100	76	84	67	84	45 39
3A	Willemsen & Watermann (2001)	Germany	University	1	12, 24, 36	Treatment	6–7 6–7	40	40	24	24	NR	10 13
3B	Murray & Shaw (1980)	United Kingdom	University	1	12, 24, 36	Treatment	11–13	40	40	26	26	NR	10 13
3B	Andlaw & Tucker (1975)	England	University	1	12, 24, 36	None	11–12	471	356	482	367	NR	NR
<i>Chemical plaque control</i>													
4	Lang et al. (1982)	Switzerland	University	1	3, 6	Treatment	10–13 10–13	39	37	41	41	NR	16 15
4	Johansen et al. (1975)	Norway	University	1	6, 12, 18, 24	Treatment	10–13 10–13	39	37	35	35	NR	16 13
4	Axelsson et al. (1976) [†]	Sweden	University	1	12, 24	Treatment	19–23 19–23	14	12	10	9	NR	NR
4						Treatment	13–14 13–14	15	13	19	17	NR	NR
4							13–14 13–14	40	37	42	39	49	24 25
4							13–14 13–14	40	37	41	36	49	24 25
4							13–14 13–14	40	37	41	35	50	24 26
4							13–14 13–14	42	39	41	36	50	25 25
4							13–14 13–14	42	39	41	35	51	25 25
4							13–14 13–14	41	36	41	35	51	25 26
4	Emilsson et al. (1982) [†]	Sweden	University	1	12	Treatment	13–14 13–14	16	16	16	15	NR	NR
4							13–14 13–14	16	16	16	14	NR	NR
4							13–14 13–14	16	16	16	16	NR	NR

NR, not reported; NA, not applied.

[†]The second study represents a subpopulation from the oldest study.

Table 2. Study characteristics: outcome assessment, with the selected indices, sites and teeth assessed, categorized by plaque control regimen: (1A) Efficacy of professional toothcleaning; (1B) frequency of professional toothcleaning; (1C) combined effect of professional tooth cleaning and OHI; (1D) combined effect of professional tooth cleaning and fluorides; (2) motivation and OHI without professionally tooth cleaning; (3A) manual vs powered toothbrushes; (3B) toothbrushing with/without fluoride; (4) chemical plaque control

Regimen	Reference	Plaque index (PI)			Gingival/bleeding index (GI)			Caries index	
		Acronym	Site [†]	Teeth	Acronym	Site [†]	Teeth	Acronym	Teeth
<i>Mechanical plaque control</i>									
1A	Lindhe & Axelsson (1973); Axelsson & Lindhe (1974); Lindhe et al. (1975) and Axelsson & Lindhe (1977)	S&L	4	All fully erupted permanent teeth	L&S	NR	All fully erupted permanent teeth	DF-S	All permanent teeth
1A	Hamp et al. (1978)	% Plaque	4	Index teeth: 16, 12, 11, 21, 22, 26, 36, 32, 31, 41, 42, 46	% IGU	4	Index teeth: 16, 12, 11, 21, 22, 26, 36, 32, 31, 41, 42, 46	DF-S	All permanent teeth
1A	Kjaerheim et al. (1980)	VPI	4	Fully erupted incisors and first molars	GBI	4	Fully erupted incisors and first molars	DMF-S	All permanent teeth
1A	Ashley & Sainsbury (1981)	mg Plaque	NR	All teeth excluding lower incisors	IGU	3	Ramfjord teeth	DF-S	All permanent teeth
1A	Klimek et al. (1985)	S&L	NR	NR	L&S	4	Ramfjord teeth	DF-S	All permanent teeth
1A	Petersen (1989)	VPI	1	All teeth present	GBI	1	All teeth present	DMF-S	All permanent teeth
1A	Ekstrand et al. (2000)	M_VOPI	1	Index teeth: 46 (85), 22 (62), 26 (65)	M_L	1	Index teeth: 16 (55), 12 (52), 32 (72), 36 (75)	dmf-s/t DMF-S/T	Primary teeth Permanent teeth
1A	Chambrone & Chambrone (2011)	S&L	6	NR	L&S	6	NR	DMF-T	All permanent teeth
1B	Hamp & Johansson (1982)	% Plaque	4	Index teeth: 16, 12, 24, 44, 32, 36	% IGU	4	Index teeth: 16, 12, 24, 44, 32, 36	DF-S	All permanent teeth
1B	Hamp et al. (1984)	% Plaque	4	Index teeth: 16, 12, 11, 21, 22, 26, 36, 32, 31, 41, 42, 46	% IGU	4	Index teeth: 16, 12, 11, 21, 22, 26, 36, 32, 31, 41, 42, 46	DF-S	All permanent teeth
1C	Horowitz et al. (1976, 1977), Horowitz (1980)	PHP	2	Index teeth: 16, 11, 26, 36, 31, 46	DHC	2	Index teeth: 16, 11, 26, 36, 31, 46	DMF-S DMF-T	All permanent teeth
1C	Axelsson & Lindhe (1981)	% Plaque	4	All erupted permanent teeth	%IGU	2,3,4	Canines, incisors, first molars	M_Grondahl	All molars and premolars
1D	Axelsson & Lindhe (1975)	% Plaque	4	All fully erupted permanent teeth	%IGU	4	All fully erupted permanent teeth	DF-S	All permanent teeth
1D	Zickert et al. (1982)	% Plaque	4	All fully erupted permanent teeth	%IGU	4	All fully erupted permanent teeth	DMF-S	All permanent teeth
2	Fischman et al. (1977)	K-A	NR	Ramfjord teeth	PDI	NR	Ramfjord teeth	DMF-S	All permanent teeth
2	Melsen & Agerbaek (1980)	S&L	NR	NR	L&S	NR	NR	DMF-S	All permanent teeth
2	van Palenstein Helderman et al. (1997)	M_S&L	2	Ramfjord teeth	%BOP	2	Ramfjord teeth	DMF-T	All permanent teeth
2	Zanin et al. (2007)	S&L	NR	All deciduous teeth	L&S	NR	All deciduous teeth	dmf-s DMF-S	Primary teeth Permanent teeth
2	Mbawalla et al. (2013)	OHI-S	1	Index teeth: 16, 11, 26, 36, 31, 46	GBI	NR	NR	D-T	All permanent teeth
2	Angelopoulou et al. (2015)	% Plaque	3	Permanent molars and anterior teeth	GI_S	3	Permanent molars and anterior teeth	DMF-T	All permanent teeth
3A	Willershausen & Watermann (2001)	API	NR	NR	GI	NR	NR	DMF-T	All permanent teeth

Table 2. (continued)

Regimen	Reference	Plaque index (PI)		Gingival/bleeding index (GI)		Caries index	
		Acronym	Site [‡]	Teeth	Acronym	Site [‡]	Teeth
3B	Murray & Shaw (1980)	S&L	NR	NR	L&S	NR	All permanent teeth
3B	Andlaw & Tucker (1975)	OHI-S	1	Index teeth: 16, 11, 26, 36, 31, 46	L&S	4	Index teeth: 16, 11, 26, 36, 31, 46
<i>Chemical plaque control</i>							
4	Lang et al. (1982)	S&L	4	All fully erupted permanent teeth	L&S	4	All fully erupted permanent teeth
4	Johansen et al. (1975)	S&L	NR	NR	L&S	NR	NR
4	Axelsson et al. (1976) [†]	% Plaque	4	All fully erupted permanent teeth	%IGU	4	All fully erupted permanent teeth
4	Emilson et al. (1982) [†]	% Plaque	4	All fully erupted permanent teeth	%IGU	4	All fully erupted permanent teeth

NR, not reported.

Plaque indices: OHI-S, Simplified Oral Hygiene Index; % Plaque, percentage number of tooth surfaces with plaque; mg Plaque, dry weight of plaque; S&L, Silness & Loe Plaque Index; M_VOPI, Visible Occlusal Plaque Index; OHI-S, Simplified Oral Hygiene Index (Greene & Vermillion 1964); % Plaque, percentage number of tooth surfaces with plaque; mg Plaque, dry weight of plaque; S&L, Silness & Loe Plaque Index (Silness & Loe 1964); M_VOPI, Visible Occlusal Plaque Index, modified from (Carvalho et al. 1989); K-A, Kobayashi & Ash Index; PHP, Patient Hygiene Performance Index (Podshadley & Haley 1968); VPI, Visible Plaque Index (Ainamo & Bay 1975); M_S&L, modified from Silness & Loe Plaque Index (Loe 1967); API, modified Approximal Plaque Index (Lange et al. 1977)

Gingival indices: L&S, Loe & Silness Gingival Index (Loe & Silness 1963); GI_S, Simplified Gingival Index (Lindhe 1982); IGU, Inflamed Gingival Units; %IGU, percentage of Inflamed Gingival Units (Axelsson & Lindhe 1975); M_L, Gingival Index, modified from S&L; PDI, Periodontal Disease Index (Ramiford 1959); DHC, Dental Health Center Gingival Index (Suomi 1969); GBI, Gingival Bleeding Index (Ainamo & Bay 1975); GI, Gingivitis Index (Gülzow et al., 1987).

Caries indices: DMF-S, Decayed, Missing and Filled Surfaces; DMF-T, Decayed, Missing and Filled Teeth (Klein et al. 1938); DF-S Decayed and Filled Surfaces (Koch, 1967); M_Gron-dahl, Modified Caries Index System (Gron Dahl et al. 1977); dmft-s, decayed, missing and filled deciduous surfaces; dmft-t, decayed, missing and filled deciduous teeth; D-T, decayed teeth.

References are presented in Appendix S3.

Four and five sites were considered for caries examination of anterior and posterior teeth, respectively. Unless mentioned caries examination was considered as being carried out in all permanent and/or deciduous teeth.

[†]The second study represents a subpopulation from the oldest study.

[‡]Number of sites/tooth.

(Ekstrand et al. 2000) in which no interventions were offered to control groups. Moreover, PCS performing PTC and topical fluoride application at regular intervals found significant reduction in plaque and gingival scores and low caries increment in Denmark (Petersen 1989) and in Brazil (Chambrone & Chambrone 2011). Unless otherwise mentioned, dental caries was recorded at cavitation level in all studies included in this review. Two studies about the efficacy of PTC registered non-cavitated caries lesions and their fate during the study periods. In the first, in a test group of 6-year-old children, from 28 active non-cavitated lesions, 15 (53.6%) were inactivated in contrast to none in the control group (Ekstrand et al. 2000). In the second, children and adolescents developed only seven active non-cavitated lesions, which were further inactivated (Chambrone & Chambrone 2011).

The benefits of PTC with fluoride-free prophylactic paste, in comparison with oral hygiene instructions (OHI), were tested in a group of English schoolchildren. Significant reductions only in plaque and gingival scores were observed at the end of the intervention period (Ashley & Sainsbury 1981).

A group of studies analysed the extent to which outcomes could be influenced by the frequency of PTC with either fluoride toothpaste or rinse or, alternatively, PTC followed by fluoride varnish application in both test and control groups. The frequencies ranged from once every 2 weeks up to once per year. No substantial differences in plaque and gingival scores or in caries increments were observed when the intervals of PTC increased from once a month to once every 3 months in the test groups (Zickert et al. 1982). PTC performed monthly up to once every 6 months had good effects on plaque and gingival scores in the test groups during a 3-year period. However, caries increment was greater, but not significantly, for a 6-month interval than for monthly prophylaxis sessions (Hamp & Johansson 1982). Also, prophylaxis intervals according to individual needs had a better long-term effect on plaque and gingival scores compared to

Table 3. Study characteristics: intervention, chemical agent, supervision and follow-up examinations, categorized by plaque control regimen: (1A) Efficacy of professional toothcleaning; (1B) frequency of professional toothcleaning; (1C) combined effect of professional tooth cleaning and OHI; (1D) combined effect of professional tooth cleaning and fluorides; (2) motivation and OHI without professionally tooth cleaning; (3A) manual vs powered toothbrushes; (3B) toothbrushing with/without fluoride; (4) chemical plaque control

Regimen	Reference	Intervention		Chemical Agent		Frequency	
		Control	Test	Control	Test	Control	Test
1A	Lindhe & Axelsson (1973); Axelsson & Lindhe (1974); Lindhe et al. (1975) and Axelsson & Lindhe (1977)	Brushing	Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis	0.2% NaF solution	5% MFP prophylactic paste	Every month	Different frequencies (Every month, every 2 months)
1A	Hamp et al. (1978)	Rinse	Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis + Rinse	0.2% NaF solution	Prophylactic paste (5% MFP 1st year; 0.22% 2nd and 3rd years) + 0.2% NaF solution	Every 2 weeks ^{ns}	Every 3 weeks
1A	Kjaerheim et al. (1980)	Brushing	Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis	0.2% NaF solution	0.8% MFP prophylactic paste	Every 3 months	Every 2 weeks
1A	Ashley & Sainsbury (1981)	OHI	Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis + OHI	None	Non F prophylactic paste	3 sessions ^{ns}	Every 2 weeks
1A	Klimek et al. (1985)	None	Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis + Varnish	None	Non F prophylactic paste + 5% NaF varnish + NaF toothpaste (home)	None	Every 2.5 months
1A	Petersen (1989)	NA	Prophylaxis + F application + OHE	NA	2% NaF solution	NA	Every 3–6 months
1A	Ekstrand et al. (2000)	None	Plaque Disclosing + Brushing + Prophylaxis + OHE	None	NaF toothpaste (1.100 ppm F)	None	Every 1–6 months
1A	Chambrone & Chambrone (2011)	NA	Plaque Disclosing + Brushing + Prophylaxis [†]	NA	Topical fluoride application	NA	Every 6–12 months
1B	Hamp & Johansson (1982)	Rinse (1st yr); none (2nd and 3rd years)	Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis + Rinse	0.2% NaF solution	Prophylactic paste (5% MFP 1st yr; 0.22% 2nd and 3rd years) + 0.05% NaF rinse	Every 2 weeks (1st yr) ^{ns}	Different frequencies (every 3 weeks, every month, every 6 months)
1B	Hamp et al. (1984)	Brushing + Flossing + Prophylaxis + Rinse + Varnish	Brushing + Flossing + Prophylaxis + Rinse	5% NaF varnish + Placebo solution	0.2% NaF solution	Biannual ^{ns}	Every 3 weeks
1C	Horowitz et al. (1976, 1977), Horowitz (1980)	None	OHI + Daily Plaque Disclosing + Brushing + Flossing + Prophylaxis + OHI	None	Non F toothpaste	None	11 consecutive days
1C	Axelsson & Lindhe (1981)	Prophylaxis	Brushing + Flossing + Prophylaxis + OHI	0.1% NaF + 0.4% MFP prophylactic paste	0.1% NaF + 0.4% MFP prophylactic paste	Every 2 weeks	Every 2 weeks

Table 3. (continued)

Regimen	Reference	Intervention		Chemical Agent		Frequency	
		Control	Test	Control	Test	Control	Test
ID	Axelsson & Lindhe (1975)	Prophylaxis + F-toothpaste for home use	Prophylaxis + Non F-toothpaste for home use	5% MFP prophylactic paste	Placebo prophylactic paste	NR	NR
ID	Zickert et al. (1982)	OHI + Prophylaxis + Different fluoride regimes	OHI + Prophylaxis + Different fluoride regimes	G1) non F; G2) MFP; G3) NaF rinses + toothpastes	G1) non F; G2) MFP; G3) NaF rinses + toothpastes	Every 3 months	Every month
2	Fischman et al. (1977)	OHI	G1) OHI + Topical fluorides and Sealants; G2) OHI + Topical fluorides and Sealants + Motivational Program	NR	NR	NR ^{ns}	Every 1 year
2	Melsen & Agerbaek (1980)	Rinse	Rinse + Motivational Program	0.2 NaF solution	0.2 NaF solution	Every Day ^{ns}	NR
2	van Palenstein Helderman et al. (1997)	None	Supervised brushing + OHE	None	NR	None	Once a week
2	Zanin et al. (2007)	Supervised brushing + F gel groups + F gel	Individual supervised brushing + OHE	1,23% APF gel	NR	Every year	Every 3 months
2	Mbawalla et al. (2013)	None	Supervised Brushing + OHE	None	NR	None	NR
2	Angelopoulou et al. (2015)	OHE based on Traditional Lecturing	OHE based on Experimental Lecturing	None	F toothpaste	NR ^{ns}	NR ^{ns}
3A	Willershausen & Watermann (2001)	Manual Brushing + OHI	G1) Manual brushing + OHI; G2) Powered brushing + OHI	NR	NR	Once a year	Every 3 months
3B	Murray & Shaw (1980)	Brushing	Brushing	Placebo (low abrasivity toothpaste)	0.8 MFP toothpaste (G1-low abrasivity; G2-normal abrasivity)	NR ^{ns}	NR ^{ns}
3B	Andlaw & Tucker (1975)	Brushing	Brushing	Placebo toothpaste	MFP toothpaste (1000 ppm)	NR ^{ns}	NR ^{ns}
4	Lang et al. (1982)	Rinse	Rinse	Placebo	G1 and G2) 0.2% CHX; G3) 0.1% CHX	6x/week	G1) 2x/week; G2 and G3) 6x/week

Table 3. (continued)

Regimen	Reference	Intervention		Chemical Agent		Frequency	
		Control	Test	Control	Test	Control	Test
4	Johansen et al. (1975)	Brushing	Brushing	G1) Placebo toothpaste (normal abrasivity); G2) Placebo toothpaste (no abrasive)	G1) 1% CHX toothpaste (normal abrasivity); G2) 0.4% CHX toothpaste (normal abrasivity); G3) 0.4% CHX toothpaste (no abrasive)	Every 6 months ^{ns}	Every 6 months ^{ns}
4	Axelsson et al. (1976) [‡]	Chemical plaque control + OHI + Rinse + Toothpaste	Chemical plaque control + OHI + Rinse + Toothpaste	0.5% CHX gel + Placebo rinse and toothpaste	0.5% CHX gel + 2% MFP rinse + 0.8 MFP toothpaste	Every 2 weeks	Every 2 weeks
4	Emilson et al. (1982) [‡]	Prophylaxis + OHI + Rinse + Toothpaste None	Prophylaxis + OHI + Rinse + Toothpaste G1) Prophylaxis; G2) Chemical plaque control; G3) F adjuvant with Chemical Plaque control	NA None	2% MFP rinse + 0.8 MFP toothpaste G2) 0.5 CHX gel; G3) 0.5 CHX gel + 2% MFP rinse	Every 2 weeks None	Every 2 weeks Every 2 weeks

NR, not reported; G, group; NA, not applied; OHE, oral health education; OHI, oral hygiene instructions; F, fluoride; MFP, sodium monofluorophosphate; NaF, sodium fluoride; CHX, chlorhexidine.

^{ns}Not supervised.

[‡]Supragingival scaling and tooth polishing.

[‡]The second study represents a subpopulation from the previous study.

fluoride varnish treatment every 6 months (Hamp et al. 1984).

Studies examining the effect of PTC with 0.4% MFP and 0.1% NaF prophylactic paste, combined or not with OHI, showed that both interventions reduce plaque and gingival scores, but that only the combination with PTC significantly lowers caries increments (Axelsson & Lindhe 1981). Other studies also obtained lower caries increments, but these were not significant (Horowitz et al. 1976, 1977, Horowitz 1980). In these studies, only plaque and gingival scores were significantly reduced (Horowitz et al. 1976, 1977, Horowitz 1980).

Motivational programmes and OHI. Studies examining the combined efficacy of motivational programmes and OHI, which benefited from individualized supervised toothbrushing, showed either significant reduction in plaque and gingival scores and lower caries increment in the test group compared to control (Zanin et al. 2007), or no improvement on these oral health conditions (Mbawalla et al. 2013). Also, no improvement was found when supervised toothbrushing was delivered to a group of children from a low socioeconomic background in Tanzania (van Palenstein Helderman et al. 1997). The addition of topical fluoride application or fluoride rinses had no effect either on plaque or gingival scores, or on caries increment (Fischman et al. 1977, Melsen & Agerbaek 1980). A motivational programme comparing experimental oral hygiene education *versus* traditional lecturing only improved plaque scores on the first 6 months. However, after 18 months, none of the outcomes differed from the control group (Angelopoulou et al. 2015).

Self-performed toothcleaning. A study examining the efficacy of self-performed toothcleaning with manual and powered toothbrushing failed to show any significant differences in gingival status and caries increments in children (Willershausen & Watermann 2001).

Moreover, in studies on the effect of manual toothbrushing with 0.8% MFP toothpaste *versus* that of a non-fluoride toothpaste, the impact

Table 4. Synthesis of the main results for plaque, gingival and caries index, categorized by plaque control regimen: (1A) Efficacy of professional toothcleaning; (1B) frequency of professional toothcleaning; (1C) combined effect of professional tooth cleaning and OHI; (1D) combined effect of professional tooth cleaning and fluorides; (2) motivation and OHI without professionally tooth cleaning; (3A) manual vs powered toothbrushes; (3B) toothbrushing with/without fluoride; (4) chemical plaque control

				Plaque Index					
				Control			Test		
				Baseline	Final	Final – Baseline Mean (SD)	Baseline	Final	Final – Baseline Mean (SD)
References	Subgroup control	Subgroup test	Index	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)	
<i>Mechanical plaque control</i>									
(1A) Lindhe & Axelsson (1973)	Group 1: 7–8 years			1.21	1.24	NR	1.11	0.39***	NR
	Group 2: 10–11 years			0.96	1.25	NR	1.03	0.35***	NR
	Group 3: 13–14 years	S&L		1.25	1.60	NR	1.36	0.36***	NR
(1A) Axelsson & Lindhe (1974)	Group 1: 7–8 years		S&L	1.19	1.09	NR	1.12	0.34***	NR
	Group 2: 10–11 years			0.94	0.99	NR	1.06	0.30***	NR
	Group 3: 13–14 years			1.26	1.00	NR	1.29	0.27***	NR
(1A) Lindhe et al. (1975)	Group 1: 7–8 years			NR	NR	NR	NR	NR	NR***
	Group 2: 10–11 years		S&L	NR	NR	NR	NR	NR	NR***
	Group 3: 13–14 years			NR	NR	NR	NR	NR	NR***
(1A) Axelsson & Lindhe (1977)	Group 1: 7–8 years		S&L	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Group 2: 10–11 years			NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Group 3: 13–14 years			NR	NR	NR	NR	NR	NR
(1A) Hamp et al. (1978)	Group 1: 10 years	% Plaque		34.4 (10.51)	35	NR	31.5 (10.53)	13.1*** (9.92)	NR
	Group 2: 11 years			34.3 (9.06)	32.4	NR	30 (10.69)	14.9*** (8.37)	NR
(1A) Kjaerheim et al. (1980)	Grade 1	VPI		90.5	66.7	NR	90.5	34.5**	NR
	Grade 4			83.3	57.1	NR	85.7	21.4**	NR
	Grade 7			78.6	52.4	NR	75	20.2**	NR
(1A) Ashley & Sainsbury (1981)	None	mg Plaque		3.23 (1.84)	2.2 (1.32)	NR	3.38 (1.96)	1.29*** (0.99)	NR
(1A) Klimek et al. (1985)	None	S&L		1.3 (0.5)	1.3 (0.4)	NR	1.5 (0.4)	0.5 (0.2)	NR
(1A) Petersen (1989)	None	VPI		NA	NA	NA	29	10	NR
(1A) Ekstrand et al. (2000)	Group A: 3 years old	M_VOPI		NR	NR	NR	NR	NR	NR***
	Group B: 6 years old			NR	NR	NR	NR	NR	NR***
	Group C: 11 years old			NR	NR	NR	NR	NR	NR***
(1A) Chambrone & Chambrone (2011)	Parents with G		S&L	NA	NA	NA	NR	0.5 (0.3)	NR
	Parents with AgP			NA	NA	NA	NR	0.4 (0.2)	NR
	Parents with ChP			NA	NA	NA	NR	0.5 (0.3)	NR
(1B) Hamp & Johansson (1982)	Control	Test A	% Plaque	NR	70.0	NR	NR	30.1***	NR
	Control	Test B		NR	70.0	NR	NR	33.2***	NR
	Control	Test C		NR	70.0	NR	NR	45.5***	NR
(1B) Hamp et al. (1984)	Munkhagen school	% Plaque		7.9 (10.2)	17.7 (13.4)	NR	8.7 (9.2)	14.5 (10.3)	NR
	Osterberga school			25.6 (9.7)	19.3 (10.8)	NR	28.7 (10.9)	19.5 (8.0)	NR
(1C) Horowitz et al. (1976)	None	PHP		3.11 (0.61)	3.36 (0.58)	0.25 (0.88)	3.16 (0.61)	3.22 (0.69)	0.06 ^{NS} (0.82)
(1C) Horowitz et al. (1977)	None	PHP		3.11 (0.56)	3.26 (0.56)	0.15 (0.56)	3.18 (0.48)	3.21 (0.72)	0.0 ^{NS} (0.63)
(1C) Horowitz (1980)	Overall	PHP		NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Girls			3.01 (0.76)	2.93 (0.65)	–0.08 (0.91)	3.13 (0.77)	2.25 (0.53)	–0.88** (0.95)
	Boys			3.17 (0.61)	3.11 (0.54)	–0.06 (0.78)	3.23 (0.77)	2.93 (0.63)	0.30 ^{NS} (0.74)
(1C) Axelsson & Lindhe (1981)	No prophylaxis and no OHI	Prophylaxis	% Plaque	77 (12.85)	38 (20.71)	NR	78 (12.14)	22 (17.14)	NR
		OHI		77 (12.85)	38 (20.71)	NR	82 (12.85)	46 (17.85)	NR
		OHI + prophylaxis		77 (12.85)	38 (20.71)	NR	81 (12.14)	25 (15)	NR
(1D) Axelsson & Lindhe (1975)	Prophylaxis + F-toothpaste	Prophylaxis + Non F-toothpaste	% Plaque	76.4 (11.71)	33.2 (16.6)	NR	72.8 (11.38)	28 ^{NS} (13.91)	NR
(1D) Zickert et al. (1982)	Non F + prophylaxis	Non F + prophylaxis	% Plaque	76.5	35.3	NR	70.5	32.3	NR
	MFP + prophylaxis	MFP + prophylaxis		76.5	32.2	NR	76.5	29.4	NR
	NaF + prophylaxis (4x/year)	NaF + prophylaxis (12x/year)		70.5	32.3	NR	70.5	35.3	NR
(2) Fischman et al. (1977)	Control	Group A	K-A	3.46	3.04	NR	3.47	3.02	NR
	Control	Group B		3.46	3.04	NR	3.49	2.98	NR
(2) Melsen & Agerbaek (1980)		6–7th grade	S&L	1.36	0.94	NR	1.16	0.82*	NR
		8th grade		1.36	0.94	NR	1.16	0.65	NR
(2) van Palenstein Helder et al. (1997)		None	M_S&L	18.90 (0.4)	NR	NR	20.5 (1.2)	NR	–4.3 ^{NS} (2.5)
(2) Zanin et al. (2007) [†]		None	S&L	1.29	0.93	NR	1.33	0.60*	NR
(2) Mbawalla et al. (2013)		None	OHI-S	3.3 (2.6)	2.2 (2.5)	–1.10	3.3 (2.7)	2 (2.5)	–1.30 ^{NS}
(2) Angelopoulou et al. (2015) [‡]		None	% Plaque	57.7 (30.6–80.6)	66.7 (37.6–83.3)	NR	64.6 (38.0–83.3)	55.6 ^{NS} (29.2–79.2)	NR
(3A) Willershausen & Watermann (2001)	Manual Brushing + OHI (1x/yr)	Manual Brushing + OHI (4x/yr)	API	NR	NR	NR	NR	NR	NR
		Powered brushing + OHI (4x/yr)		NR	NR	NR	NR	NR	NR
(3B) Murray & Shaw (1980)	Placebo low abrasivity toothpaste	0.8 MFP low abrasivity toothpaste	S&L	16.22 (7.27)	15.27 (6.25)	NR	16.2 (7.28)	15.19 ^{NS} (6.13)	NR
		0.8 MFP normal abrasivity toothpaste		16.22 (7.27)	15.27 (6.25)	NR	15.21 (7.34)	13.73 ^{NS} (6.53)	NR

Gingival Index							Caries Index						
Index	Control			Test			Index	Control			Test		
	Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)		Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)
L&S	0.75	NR	NR	0.71	0.32***	NR	DF-S	3.2 (0.43)	NR	NR	4.69 (0.45)	NR	NR***
	0.74	NR	NR	0.66	0.34***	NR		6.9 (0.47)	NR	NR	7.51 (0.44)	NR	NR***
	0.92	NR	NR	0.99	0.18***	NR		23.6 (2.1)	NR	NR	24.78 (2.12)	NR	NR***
L&S	0.73	0.79	NR	0.70	0.22***	NR		3.23 (2.9)	NR	4.24	4.46 (3.01)	NR	0.27***
	0.74	0.71	NR	0.67	0.28***	NR	DF-S	7 (2.2)	NR	5.83	7.69 (3.05)	NR	0.12***
	0.89	0.78	NR	0.93	0.19***	NR		24.4 (10.4)	NR	8.15	25.5 (11.5)	NR	0.17***
	NR	NR	NR	NR	NR	NR***		NR	NR	5.75	NR	NR	0.33***
L&S	NR	NR	NR	NR	NR	NR***	DF-S	NR	NR	9.44	NR	NR	0.54***
	NR	NR	NR	NR	NR	NR***		NR	NR	13.18	NR	NR	0.5***
L&S	NR	NR	NR	NR	NR	NR		3.21 (2.68)	NR	7.19 (5.29)	4.44 (3.12)	NR	0.43 (0.75)
	NR	NR	NR	NR	NR	NR	DF-S	7.08 (2.24)	NR	13.96 (11.22)	7.70 (2.7)	NR	1.09 (1.55)
	NR	NR	NR	NR	NR	NR		22.8 (8.71)	NR	15.4 (7.87)	22.23 (8.87)	NR	0.77 (1.08)
% IGU	19.6 (10.08)	33.8 (10.68)	NR	19.5 (10.09)	10.4*** (11.14)	NR	DF-S	5.5 (3.42)	NR	12.8 (7.43)	6.3 (3.33)	NR	5.9*** (5.7)
	18.7 (11.19)	31.8 (11.88)	NR	20 (11.15)	7.6*** (8.13)	NR		7.9 (4.19)	NR	12.9 (5.98)	8.6 (5.5)	NR	6.8*** (5.42)
GBI	24.4	26.66	NR	26.6	14.44**	NR		NR	NR	0.51	NR	NR	0.22*
	22.2	28.9	NR	21.1	11.1**	NR	DMFS	NR	NR	1.32	NR	NR	0.29*
	22.2	28.9	NR	22.2	8.9**	NR		NR	NR	2.96	NR	NR	1.32*
IGU	6.43 (3.98)	4.16 (3.48)	NR	6.69 (3.74)	3.4*** (2.78)	NR	DF-S	10.25 (7.68)	NR	4.66 (3.69)	10.11 (7.04)	NR	4.97 ^{NS} (4.27)
L&S	0.9 (0.4)	1.1 (0.4)	NR	1.1 (0.4)	0.5 (0.3)	NR	DF-S	8.13 (6.6)	NR	5.02 (4.2)	8.81 (7.6)	NR	2.71*** (2.8)
GBI	NA	NA	NA	37	10	NR	DMFS	NA	NA	NA	62.8	NR	69.2
M_L	NR	NR	NR	NR	NR*	NR*	dmf-s	NR	8.6 (5.90)	NR	NR	4.91 (3.82)	NR***
	NR	NR	NR	NR	NR***	NR***	DMFS	0.19 (0.57)	2.24 (2.12)	NR	0.06 (0.28)	0.28 (0.64)	NR***
	NR	NR	NR	NR	NR**	NR**	DMFS	2.84 (2.4)	6.35 (5.8)	NR	2.4 (1.98)	3.12 (2.9)	NR***
L&S	NA	NA	NA	NR	0.2 (0.1)	NR		NA	NA	NA	NR	NR	1.1 (1.5)
	NA	NA	NA	NR	0.3 (0.2)	NR	DMFT	NA	NA	NA	NR	NR	0.8 (1.4)
	NA	NA	NA	NR	0.4 (0.5)	NR		NA	NA	NA	NR	NR	1.2 (1.5)
%IGU	NR	49.3	NR	NR	9.0	NR		25 (10.6)	NR	3.3 (4.2)	20 (11.74)	NR	1.0* (1.51)
	NR	49.3	NR	NR	13.8	NR	DF-S	25 (10.6)	NR	3.3 (4.2)	21 (10.35)	NR	1.2* (1.41)
	NR	49.3	NR	NR	31.8	NR		25 (10.6)	NR	3.3 (4.2)	21.6 (9.9)	NR	2.0 ^{NS} (2.4)
%IGU	7.9 (10.8)	11.9 (12.9)	NR	2.7 (3.4)	4 (4.6)	NR	DF-S	17.9 (11.3)	NR	2.3 (3.2)	16.2 (10.3)	NR	1.3 (2.3)
	15.8 (12.6)	14 (13.8)	NR	25.6 (13.4)	15 (11.6)	NR		15.1 (8.6)	NR	1.6 (2.9)	18.6 (9.7)	NR	2.3 (2.4)
DHC	1.13 (0.31)	1.11 (0.44)	−0.02 (0.58)	1.13 (0.31)	0.99 (0.27)	−0.14 ^{NS} (0.55)	DMFS	7.53 (7.34)	7.61 (7.44)	2.15 (2.63)	7.89 (7.68)	7.27 (7.40)	2.17 ^{NS} (3.43)
DHC	1.12 (0.28)	0.89 (0.42)	0.23	1.14 (0.36)	0.82 (0.39)	−0.32 ^{NS} (0.36)	DMFS	7.53 (6.67)	7.65	3.68 (4.03)	7.89 (6)	6.15 (6.12)	2.96 ^{NS} (3.96)
DHC	NR	NR	NR	NR	NR	NR	DMFS	5.96 (8.57)	NR	4.89 (4.67)	7.88 (9.37)	NR	4.27 ^{NS} (4.64)
	1.09 (0.46)	1.14 (0.26)	+0.05 (0.39)	1.12 (0.46)	0.67 (0.32)	−0.45** (0.32)		NR	NR	NR	NR	NR	NR
	1.14 (0.31)	1.22 (0.26)	+0.08 (0.26)	1.18 (0.46)	0.97 (0.32)	−0.21 ^{NS} (0.32)		NR	NR	NR	NR	NR	NR
%IGU	48 (29.28)	27 (22.85)	NR	47 (29.28)	11 (11.43)	NR		3 (3.03)	NR	2.6 (3.53)	3 (3.32)	NR	0.9 (2.16)
	48 (29.28)	27 (22.85)	NR	55 (25.71)	35 (23.57)	NR	M_Grondahl	3 (3.03)	NR	2.6 (3.53)	3.3 (3.61)	NR	2.5 (3.32)
	48 (29.28)	27 (22.85)	NR	54 (25.71)	14 (11.43)	NR		3 (3.03)	NR	2.6 (3.53)	3.5 (3.53)	NR	0.6 (1.73)
%IGU	24.3 (12.3)	7.4 (6.8)	NR	25.2 (35.4)	5.6 (5.7)	NR	DF-S	13.1	NR	0.26 (0.43)	13.9	NR	0.7 ^{NS} (2.2)
%IGU	36.0	9.0	NR	36.0	9.0	NR		NR	NR	7 (6.3)	NR	NR	5.4 (4.7)
	33.0	12.0	NR	36.0	6.0	NR	DMFS	NR	NR	4.2 (4.5)	NR	NR	3.2 (2.8)
	30.0	12.0	NR	36.0	9.0	NR		NR	NR	3.8 (3.2)	NR	NR	3.2 (3.2)
PDI	NR	0.88	NR	NR	0.86	NR	DMFS	NR	8.9	NR	NR	7.69	NR
	NR	0.88	NR	NR	0.92	NR		NR	8.9	NR	NR	7.54	NR
L&S	1.53	1.26	NR	1.42	1.21 ^{NS}	NR	DMFS	8.66 (15.56)	NR	1.79 (1.96)	8.7 (13.09)	NR	2.85 ^{NS} (2.91)
	1.53	1.26	NR	1.42	1.08	NR		14.47 (33.38)	NR	2.44 (22.23)	17.57 (28.94)	NR	1.83 ^{NS} (20.62)
%BOP	4.2 (0.3)	NR	+0.7 (0.2)	4.9 (0.9)	NR	−0.1 (0.5)*	DMFT	0.5 (0.2)	0.9 (0.3)	NR	0.4 (0.2)	0.9 (0.3)	NR
L&S	0.16	0.12	NR	0.16	0.00*	NR	dmts	NR	NR	23	NR	NR	8 ^{NS}
							DMFS						
GBI	0.4 (0.7)	0.5 (1.1)	0.1	0.5 (0.9)	0.3 (0.6)	−0.2***	D-T	1.2 (1.9)	1.7 (2.2)	0.5	1.0 (1.5)	1.7 (2.2)	0.7 ^{NS}
GI_S	34.4	26	NR	31.2	22.2 ^{NS}	NR	DMFT	0.55 (1.16)	0.87 (1.3)	NR	0.77 (1.13)	1.0 ^{NS} (1.45)	NR
	(17.7–48.7)	(8.3–41.1)		(19.4–41.7)	(12.5–43.8)								
GI	NR	NR	NR	NR	NR	NR	DMFT	0.38	1.08	NR	0.57	0.91	NR
	NR	NR	NR	NR	NR	NR		0.38	1.08	NR	0.49	1.12	NR
L&S	15.36 (4.53)	16.31 (4.83)	NR	15.31 (5.20)	16.07 ^{NS} (4.67)	NR	DMFS	10.02	NR	6.43 (6.02)	9.57	NR	4.22*** (5.01)
	15.36 (4.53)	16.31 (4.83)	NR	14.83 (4.96)	15.88 ^{NS} (4.78)	NR		10.02	NR	6.43 (6.02)	9.91	NR	4.72** (5.47)

Table 4. (Continued)

References	Subgroup control	Subgroup test	Index	Plaque Index					
				Control			Test		
				Baseline	Final	Final – Baseline Mean (SD)	Baseline	Final	Final – Baseline Mean (SD)
(3B) Andlaw & Tucker (1975)	Placebo toothpaste	MFP toothpaste	OHI-S	Mean (SD)	Mean (SD)		Mean (SD)	Mean (SD)	
				0.85 (0.39)	0.89 (0.53)	NR	0.84 (0.4)	0.90 ^{NS} (0.5)	NR
<i>Chemical plaque control</i>									
(4) Lang et al. (1982)	Placebo rinse 6x/week	0.2% CHX rinse 6x/week	S&L	1.54 (0.33)	1.53	NR	1.48 (0.33)	1.24*	NR
		0.2% CHX rinse 2x/week		1.54 (0.33)	1.53	NR	1.34 (0.43)	1.34*	NR
		0.1% CHX rinse 6x/week		1.54 (0.33)	1.53	NR	1.48 (0.33)	1.29*	NR
(4) Johansen et al. (1975)	Placebo toothpaste (no abrasive)	Placebo toothpaste + abrasive	S&L	0.98	0.29	NR	0.93	0.28 ^{NS}	NR
		0.4% CHX toothpaste + abrasive		0.98	0.29	NR	0.93	0.24 ^{NS}	NR
		1% CHX toothpaste + abrasive		0.98	0.29	NR	0.93	0.21 ^{NS}	NR
(4) Axelsson et al. (1976) [‡]	CHX + OHI + MFP	CHX + OHI + Placebo	% Plaque	67.2 (13.9)	22.4 (14.6)	NR	60.9 (13.1)	22.9 (15.6)	NR
	CHX + OHI + MFP	Prophylaxis + OHI + MFP		67.2 (13.9)	22.4 (14.6)	NR	69 (11.4)	23.3 (13.8)	NR
	CHX + OHI + MFP	Prophylaxis + OHI + Placebo		67.2 (13.9)	22.4 (14.6)	NR	67.9 (10.6)	35.3 (13.6)	NR
	CHX + OHI + Placebo	Prophylaxis + OHI + MFP		60.9 (13.1)	22.9 (15.6)	NR	69 (11.4)	23.3 (13.8)	NR
	CHX + OHI + Placebo	Prophylaxis + OHI + Placebo		60.9 (13.1)	22.9	NR	67.9 (10.6)	35.3 (13.6)	NR
	Prophylaxis + OHI + MFP	Prophylaxis + OHI + Placebo		69 (11.4)	23.3	NR	67.9 (10.6)	35.3 (13.6)	NR
(4) Emilson et al. (1982) [‡]	Control	Prophylaxis	% Plaque	73.1 (16)	67.2 (18)	NR	75.9 (10.4)	26.3*** (13.9)	NR
		CHX gel		73.1 (16)	67.2 (18)	NR	71.8 (8.9)	74.3 ^{NS} (11.9)	NR
		CHX gel + MFP rinse		73.1 (16)	67.2 (18)	NR	69.8 (19.6)	70 ^{NS} (16.4)	NR

NR, not reported; NA, not applied.

Plaque indices: OHI-S, Simplified Oral Hygiene Index (Greene & Vermillion 1964); % Plaque, percentage number of tooth surfaces with plaque; mg Plaque, dry weight of plaque; S&L, Silness & Loe Plaque Index (Silness & Loe 1964); M_VOPI, Visible Occlusal Plaque Index, modified from (Carvalho et al. 1989); K-A, Kobayashi & Ash Index; PHP, Patient Hygiene Performance Index (Podshadley & Haley 1968); VPI, Visible Plaque Index (Ainamo & Bay 1975); M_S&L, modified from Silness & Loe Plaque Index (Loe 1967); API, modified Approximal Plaque Index (Lange et al. 1977).

Gingival indices: L&S, Loe & Silness Gingival Index (Loe & Silness 1963); GI_S, Simplified Gingival Index (Lindhe et al. 1982); IGU, Inflamed Gingival Units; %IGU, percentage of Inflamed Gingival Units (Axelsson & Lindhe 1975); M_L, Gingival Index, modified from S&L; PDI, Periodontal Disease Index (Ramfjord 1959); DHC, Dental Health Center Gingival Index (Suomi 1969); GBI, Gingival Bleeding Index (Ainamo & Bay 1975); GI, Gingivitis Index (Gülzow et al., 1987).

Caries indices: DMF-S, Decayed, Missing and Filled Surfaces; DMF-T, Decayed, Missing and Filled Teeth (Klein et al. 1938); DF-S Decayed and Filled Surfaces (Koch, 1967); M_Grondahl, Modified Caries Index System (Grondahl et al. 1977); dmf-s, decayed, missing and filled deciduous surfaces; dmf-t, decayed, missing and filled deciduous teeth; D-T, Decayed Teeth.

Four and five sites were considered for caries examination of anterior and posterior teeth, respectively. Unless mentioned caries examination was considered as being carried out in all permanent and/or deciduous teeth.

[†]Results are presented as median and interquartile range.

[‡]The second study represents a subpopulation from the oldest study; G, gingivitis; AgP, aggressive periodontitis; ChP, chronic periodontitis. Statistical significant differences between control and test groups are presented as * ($p < 0.05$); ** ($p < 0.01$) and *** ($p < 0.001$);

^{NS}, non-significant difference.

was the same on plaque and gingival scores, but significantly higher for the fluoride intervention regarding reduction in caries increment (Murray & Shaw 1980), while contradictory results for plaque and gingival scores were registered in the study by Andlaw & Tucker (1975).

Chemical plaque control

The use of mouthrinses with 0.1% or 0.2%, chlorhexidine (CHX) in children, for 6 months, achieved significant reductions for plaque and gingival indices, and no differences for caries increment, compared with a placebo (Lang et al. 1982). With

the concurrent application of PTC and a 0.4% or 1% CHX toothpaste in dental students over a 2-year period, no differences were found in plaque and gingival scores, with the placebo group, while a lower caries increment was observed in the 1% CHX group, when compared to all other groups, concomitantly with a higher number of active non-cavitated lesions becoming inactive (Johansen et al. 1975). The combination of a 0.5% CHX gel, rinsing with 2% MFP solution or 0.8% MFP toothpaste, failed to significantly reduce plaque accumulation and gingival scores and to reduce

the rate of caries development (Axelsson et al. 1976, Emilson et al. 1982).

Meta-analyses

Regarding the efficacy of OHI and PTC, the standardized WMDs revealed a reduction in plaque levels favouring OHI and PTC [$n = 4$; WMD = 1.294; 95% CI (0.445; 2.144); $p = 0.003$] (Table 5). In terms of gingivitis levels, OHI and PTC resulted in statistically significant higher reductions in standardized gingival index [$n = 4$; WMD = 1.728; 95% CI (0.631; 2.825); $p = 0.002$].

Gingival Index							Caries Index						
Index	Control			Test			Index	Control			Test		
	Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)		Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)	Baseline Mean (SD)	Final Mean (SD)	Final – Baseline Mean (SD)
L&S	0.10 (0.11)	0.11 (0.14)	NR	0.10 (0.11)	0.11 ^{NS} (0.14)	NR	DMFS	9.7 (7.55)	NR	8.81 (5.72)	9.18 (6.48)	NR	7.14*** (5.72)
L&S	0.96 (0.44)	0.74	NR	0.88 (0.43)	0.15**	NR		8.03 (6.51)	NR	0.89	7.81 (6.0)	NR	0.93 ^{NS}
	0.96 (0.44)	0.74	NR	0.78 (0.35)	0.38*	NR	DMFS	8.03 (6.51)	NR	0.89	9.27 (6.82)	NR	0.71 ^{NS}
	0.96 (0.44)	0.74	NR	0.80 (0.37)	0.25**	NR		8.03 (6.51)	NR	0.89	7.82 (5.96)	NR	0.89 ^{NS}
L&S	1.12	1.18	NR	1.26	1.14 ^{NS}	NR		20.0	26.9	NR	NR	NR	NR
	1.12	1.18	NR	1.09	1.18 ^{NS}	NR	NR	20.0	26.9	NR	19	23.1	NR
	1.12	1.18	NR	1.13	1.14 ^{NS}	NR		20.0	26.9	NR	16	13.7	NR
%IGU	22.4 (15.2)	3.2 (4.8)	NR	18.4 (12.4)	3.5 (3.1)	NR	DF-S	14.2 (7.6)	NR	5.9 (5.5)	13.2 (7.8)	NR	4.3 ^{NS} (5.0)
	22.4 (15.2)	3.2 (4.8)	NR	22.5 (11.4)	4.1 (4.2)	NR		14.2 (7.6)	NR	5.9 (5.5)	13.1 (7.6)	NR	0.3*** (0.6)
	22.4 (15.2)	3.2 (4.8)	NR	23.5 (11.2)	6.4 (4.7)	NR		14.2 (7.6)	NR	5.9 (5.5)	12.8 (7.7)	NR	0.4*** (1.2)
	18.4 (12.4)	3.5 (3.1)	NR	22.5 (11.4)	4.1 (4.2)	NR		13.2 (7.8)	NR	4.3 (5.0)	13.1 (7.6)	NR	0.3*** (0.6)
	18.4 (12.4)	3.5 (3.1)	NR	23.5 (11.2)	6.4 (4.7)	NR		13.2 (7.8)	NR	4.3 (5.0)	12.8 (7.7)	NR	0.4*** (1.2)
	22.5 (11.4)	4.1 (4.2)	NR	23.5 (11.2)	6.4 (4.7)	NR		13.1 (7.6)	NR	0.3 (0.6)	12.8 (7.7)	NR	0.4*** (1.2)
%IGU	29.3 (17.2)	33.3 (19.2)	NR	30.4 (14.7)	7.1*** (8.9)	NR	DF-S	23.6 (10.8)	NR	10.1 (8)	19.1 (9.68)	NR	1.3*** (3.49)
	29.3 (17.2)	33.3 (19.2)	NR	25.5 (13.8)	24.8 ^{NS} (14.9)	NR		23.6 (10.8)	NR	10.1 (8)	18.9 (8.61)	NR	5.7 ^{NS} (5.24)
	29.3 (17.2)	33.3 (19.2)	NR	31.1 (20.4)	35.9 ^{NS} (25.2)	NR		23.6 (10.8)	NR	10.1 (8)	19.3 (9.2)	NR	8.4 ^{NS} (8)

The meta-analysis on the efficacy of fluorides on caries management showed statistically significant lower caries increment favouring the test group [$n = 5$; WMD = 1.159; 95% CI (0.145; 2.172); $p = 0.025$] and a lack of statistically significant effect on plaque [$n = 4$; WMD = 0.145; 95% CI (−0.142; 0.433); $p = 0.323$] or gingival scores [$n = 4$; WMD = 0.018; 95% CI (−0.079; 0.116); $p = 0.715$].

Risk of bias across studies

There was no evidence of publication bias among the studies for the

main common outcome (standardized plaque) [$t = -0.16$; 95% CI (−14.18; 12.37); $p = 0.879$], and the sensitivity analyses for this outcome showed that the exclusion of a single study did not substantially alter any estimate.

Strength of the evidence

Information reporting the strength of the evidence for each intervention on each outcome is presented in Table 6. As a general trend, the strength of the evidence ranges between low and moderate.

Discussion

The present systematic review analysed the effect of mechanical and chemical plaque control procedures in the simultaneous management of periodontal diseases and caries. The primary outcomes were reduction in plaque and gingival scores and the mean caries increment. Low to moderate evidence is available to support that combined professional and self-performed mechanical plaque control significantly reduce plaque and gingivitis scores during the intervention period. Also, there is moderate evidence on the efficacy of

fluoride toothpaste and rinse on caries management. The use of CHX rinses is relevant for gingivitis management.

Mechanical plaque control

Periodontal diseases and caries are both biofilm-related diseases; however, while gingivitis is a reversible disease, and therefore could be successfully treated, by means of control of supragingival biofilm (Chapple et al. 2015), in case of caries, the main therapeutic goal would be to reduce lesions progression or reverse the activity of the existing ones, being the biofilm control only part of the disease control strategy, along with rational use of sugar and fluorides (Tenuta & Cury 2013).

The results of PTC showed its efficacy in terms of significant reductions in plaque and gingivitis scores in addition to lower caries increment, when compared to toothbrushing, to mouthrinsing or to no intervention. These results are in agreement with previous publications, demonstrating that there is moderate evidence that professional mechanical plaque removal (PMPR) combined with OHI results in greater reduction in plaque and gingival bleeding, when compared with no treatment (Needleman et al. 2015). In terms of caries, the wide variety of fluoride regimens being used in the test and control groups (Tables 3 and 4) provoked a degree of heterogeneity that precluded a meta-analytic approach.

In this context, it is important to clarify that in periodontology, PMPR includes supragingival and submarginal plaque and calculus removal (Tonetti et al. 2015), which was applied in only two studies in the present review (Lang et al. 1982, Chambrone & Chambrone 2011). In cariology, PMPR signifies only supragingival plaque removal and it is used as synonym to PTC.

The frequency of PTC has been reported as significant if comparing organized *versus* non-organized PTC frequencies, but not if organized PTC were reduced from once per month to once every 3 or 6 months, except for one study (Hamp et al. 1984). This indicates low-strength evidence that the main issue is the existence of a regular pattern of

PTC, without relevant information to define the optimal interval. Within the periodontal outcomes, these results are partly in agreement with previous studies, that a single episode of PMPR followed by repeated OHI is as effective as repeated PMPR in reducing gingivitis (Needleman et al. 2015). Within caries outcomes, the frequency of PTC followed by various fluoride regimens only showed increased caries increment, but not statistically significantly, when the interval was extended to 6 months (Hamp & Johansson 1982). There is insufficient evidence to determine whether more extended intervals would significantly increase caries increment, in accordance with Riley et al. (2013).

The results from the present systematic review were scarce in terms of the effect of the combined effect of PTC and OHI *versus* PTC alone, reporting a pronounced effect on plaque and gingivitis for the combined procedure, without a significant effect on caries, except the study by Axelsson & Lindhe (1981). For periodontal outcomes, these results are in agreement with previous systematic reviews, where a little value in providing PMPR without OHI to reduce gingivitis was reported (Needleman et al. 2015, Tonetti et al. 2015). For caries outcomes, an earlier systematic review showed evidence for the combined effect of PTC including fluoride and OHI in adolescents (Axelsson et al. 2004), but not without the inclusion of fluoride.

Regarding the effect of motivation and OHI, a tendency to slight improvement on gingival bleeding was observed for individual toothbrushing training (Zanin et al. 2007, Mbawalla et al. 2013), in agreement with Chapple et al. (2015), reporting that a single episode of OHI leads to small but statistically significant reduction in plaque and gingivitis after 6 months. A possible effect of these interventions in caries management seemed very low to be clinically measured in accordance with Mejare et al. (2015), who observed very low quality of evidence for the effect of several interventions.

No study addressing the efficacy of self-performed toothbrushing or interdental cleaning in periodontal

and caries outcomes was found for the present review. From a periodontal point of view, a recent meta-review has demonstrated that toothbrushes are able to reduce plaque scores (Van der Weijden & Slot 2015), and individual studies indicate that they are able to reduce gingival inflammation (Chapple et al. 2015). In addition, interproximal cleaning by means of different devices is essential to maintain interproximal gingival health (Chapple et al. 2015), suggesting that interdental brushes are the most effective method for plaque removal (Salzer et al. 2015). In cariology, a systematic review by Kumar et al. (2016) reported that infrequent toothbrushing was linked to higher caries increments than frequent toothbrushing. This finding is in agreement with that the use of fluoride toothpastes is, by far, the most successful measure for caries control (Marinho et al. 2003), by combining the mechanical plaque removal by brushing and the chemical effect of the fluoride ion in reducing caries progression (Tenuta & Cury 2010, 2013). Combined with previous systematic reviews assessing the role of fluoride toothpastes on caries control (Marinho et al. 2003), the present review confirms that the adjunction of fluoride in any plaque control regimen aiming to manage dental caries is significantly important.

Chemical plaque control

Only four of the included studies evaluated the direct effect of chemical plaque control, with CHX combined or not with fluorides, in the prevention of gingivitis and caries. None of the studies reported significant benefits for caries, and only one identified statistically significant differences in terms of gingivitis and plaque control, favouring the test group, when CHX was delivered as a mouthrinse (Lang et al. 1982). This positive effect of a CHX mouthrinses is in agreement with previous findings in gingivitis management (Gunsolley 2006, Serano et al. 2015). In contrast, a CHX gel did not demonstrate significant benefits. Difficulties in formulating CHX in dentifrices are well known, due to the high risk of inactivation, and may be explained the contradictory results. In addition, an

Table 5. Meta-analysis on the efficacy of oral hygiene instructions and prophylaxis and the use of fluorides in the reduction in plaque, gingivitis and caries increments

Intervention	Outcome	n	Weighted mean difference (WMD)				Heterogeneity	
			DL	95% CI		p-value	I ² (%)	p-value
				Upper	Lower			
Prophylaxis & OHI	Plaque [†]	4	1.294	0.445	2.144	0.003	68.5	<0.001
	Gingivitis [†]	4	1.728	0.631	2.825	0.002	97.4	<0.001
Fluorides [‡]	Plaque [†]	4	0.145	-0.142	0.433	0.323	82.7	0.001
	Gingivitis [†]	4	0.018	-0.079	0.116	0.715	0	0.876
	DMFS	5	1.159	0.145	2.172	0.025	83.7	<0.001

[†]Standardized. OHI, oral hygiene instructions; DL, Dersimonian & Laird method; CI, confidence interval.

[‡]Fluoride applications: toothpastes and rinse, containing sodium fluoride (NaF) and monofluorophosphate (MFP).

Studies included in each analysis:

Prophylaxis & OHI: Plaque: Ashley & Sainsbury (1981), Axelsson & Lindhe (1974) (two protocols), Klimek et al. (1985), Gingivitis: Ashley & Sainsbury (1981), Hamp & Johansson (1982) (two arms), Klimek et al. (1985).

Fluorides: Plaque and gingivitis: Andlaw & Tucker (1975), Axelsson et al. (1976), Axelsson & Lindhe (1975), Murray & Shaw (1980). DMFS: Andlaw & Tucker (1975), Axelsson & Lindhe (1975), Murray & Shaw (1980), Axelsson et al. (1976), Zickert et al. (1982).

Table 6. Strength of the evidence for each reported procedure based on Needleman et al. (2005)

	Plaque		Gingivitis		Caries	
	Benefit [§]	Evidence [¶]	Benefit	Evidence	Benefit	Evidence
Prophylaxis [†]						
Efficacy	Positive	Moderate	Positive	Moderate	Positive	Moderate
Frequency	No benefit	Low	No benefit	Low	No benefit	Low
With or without OHI	Positive	Moderate	Positive	Moderate	Unclear	Low
Motivation alone	No benefit	Moderate	No benefit	Moderate	No benefit	Low
Toothbrushing (powered vs manual [‡])	No benefit	Low	No benefit	Low	No benefit	Low
Fluoride	No benefit	Moderate	No benefit	Moderate	Benefit	Moderate
Chlorhexidine [‡]	Benefit	Low	Benefit	Low	No Benefit	Low

OHI, oral hygiene instructions or education.

[†]Fluoride included.

[‡]Only one study.

[§]Benefit could be: (1) positive (test better than control); (2) negative (control better than test); (3) no benefit (test equal to control); and (4) unclear (controversy among studies).

Evidence could be (Needleman et al. 2005): (1) High-strength evidence (overall low risk of bias and consistent results between outcomes within and between studies); (2) moderate-strength evidence: overall unclear risk of bias, consistent results between outcomes within and between studies; (3) low-strength evidence: overall high risk of bias, consistent or conflicting/inconsistent results between outcomes either within or between studies.

active agent applied in mouthrinses tends to be more effective than when applied as gel/dentifrice (Serrano et al. 2015).

In the management of dental caries, CHX has been limited to high caries risk patients (Hayes 2015, Restrepo et al. 2016). The use of CHX varnish or gel in children and adolescents with regular exposure to fluoride led to inconclusive evidence (Twetman 2004, Richards 2015, Walsh et al. 2015). In the elderly, CHX varnish four times per year was reported to decrease initiation and progression of root caries lesions (Syrjala et al. 2001, Hayes 2015, Wierichs & Meyer-Lueckel 2015). The present review is not

able to add information in this regard.

Strengths and limitations

Apart from two previous Cochrane systematic reviews, which addressed the efficacy of specific mechanical plaque control procedures (flossing and interdental brushing) in the management of caries and gingivitis in adults (Sambunjak et al. 2011, Poklepovic et al. 2013), from our knowledge, this is the first systematic review addressing the effect of various mechanical and chemical plaque control procedures in the simultaneous management of caries of gingivitis.

However, different limitations are evident: 1) language restriction leading to inclusion only of studies in English; 2) most of the evidence was gathered from trials carried out in the 1970s and the 1980s, when caries prevalence was higher than today; 3) high risk on bias in some studies; 4) variety of indices used, leading to a need for further combination in order to interpret results; 5) limited number of trials for each intervention regimen applied; and 6) limited number of studies available for MA, with some comparisons coming from the same studies, which resulted in a high degree of heterogeneity.

However, despite these limitations, it can be concluded that

mechanical plaque control procedures are effective in reducing plaque and gingivitis. Mechanical plaque control using fluoride is significant for reduction in caries increment. CHX rinses have a positive effect on gingivitis and an inconclusive role in caries.

Implications for future research

The simultaneous long-term effects, from childhood to adulthood, of mainly chemical plaque control interventions on reductions in gingivitis and caries management need to be substantiated by further evidence through well-designed controlled clinical trials.

For the management of dental caries, interventions should also be evaluated on their ability to interfere with caries activity, particularly of non-cavitated lesions which represent an important component of individual caries experience and are able to undergo transitions without the need of operative treatment.

Implications for clinical practice

Reductions in plaque and gingivitis scores may be obtained by mechanical plaque control. The combined use of chemical agents with mechanical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries is still limited in evidence. The indication of either intervention should be based on individual needs and risk assessment. In any case, the use of fluoride vehicles is indicated to control caries progression.

Acknowledgements

Authors would like to acknowledge to M^a Angeles López de Barrio, Head Librarian from the Faculty of Dentistry, University Complutense, Madrid (Spain), and to Christine Lanners, Head Librarian of the Health Sciences Library, Catholic University of Louvain (Belgium), for their help in the electronic search and in the retrieval of full-text references.

References

- Ainamo, J. & Bay, I. (1975) Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *International Dental Journal* **25**, 229–235.
- Andlaw, R. J. & Tucker, G. J. (1975) A dentifrice containing 0.8 per cent sodium monofluorophosphate in an aluminium oxide trihydrate base. A 3-year clinical trial. *British Dental Journal* **138**, 426–432.
- Angelopoulou, M. V., Kavvadia, K., Taoufik, K. & Oulis, C. J. (2015) Comparative clinical study testing the effectiveness of school based oral health education using experiential learning or traditional lecturing in 10 year-old children. *BMC Oral Health* **15**, 51.
- Ashley, F. P. & Sainsbury, R. H. (1981) The effect of a school-based plaque control programme on caries and gingivitis. A 3-year study in 11 to 14-year-old girls. *British Dental Journal* **150**, 41–45.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1974) The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. *Journal of Clinical Periodontology* **1**, 126–138.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1975) Effect of fluoride on gingivitis and dental caries in a preventive program based on plaque control. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 156–160.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1977) The effect of a plaque control program on gingivitis and dental caries in schoolchildren. *Journal of Dental Research* **56** Spec No, C142–C148.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981) Effect of oral hygiene instruction and professional tooth-cleaning on caries and gingivitis in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **9**, 251–255.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Waseby, J. (1976) The effect of various plaque control measures on gingivitis and caries in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **4**, 232–239.
- Axelsson, S., Soder, B., Nordenram, G., Petersson, L. G., Dahlgren, H., Norlund, A. & Kallestal, C. (2004) Effect of combined caries-preventive methods: a systematic review of controlled clinical trials. *Acta Odontologica Scandinavica* **62**, 163–169.
- Carvalho, J. C., Ekstrand, K. R. & Thylstrup, A. (1989) Dental plaque and caries on occlusal surfaces of first permanent molars in relation to stage of eruption. *Journal of Dental Research* **68**, 773–779.
- Carvalho, J. C. (2014) Caries process on occlusal surfaces: evolving evidence and understanding. *Caries Research* **48**, 339–346.
- Carvalho, J. C. & Mestrinho, H. D. (2014) Diagnosing non-cavitated lesions in epidemiological studies: practical and scientific considerations. *Brazilian Oral Research* **28** Spec No, 1–7.
- Chambrone, L. A. & Chambrone, L. (2011) Results of a 20-year oral hygiene and prevention programme on caries and periodontal disease in children attended at a private periodontal practice. *International Journal of Dental Hygiene* **9**, 155–158.
- Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E. & Graziani, F. (2015) Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **42** (Suppl 16), S71–S76.
- DerSimonian, R. & Laird, N. (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* **7**, 177–188.
- Egger, M. & Smith, G. D. (1998) Bias in location and selection of studies. *British Medical Journal* **316**, 61–66.
- Ekstrand, K. R., Kuzmina, I. N., Kuzmina, E. & Christiansen, M. E. (2000) Two and a half-year outcome of caries-preventive programs offered to groups of children in the Solntsevsky district of Moscow. *Caries Research* **34**, 8–19.
- Ekstrand, K. R., Poulsen, J. E., Hede, B., Twetman, S., Qvist, V. & Ellwood, R. P. (2013) A randomized clinical trial of the anti-caries efficacy of 5,000 compared to 1,450 ppm fluoridated toothpaste on root caries lesions in elderly disabled nursing home residents. *Caries Research* **47**, 391–398.
- Emilson, C. G., Axelsson, P. & Kallenberg, L. (1982) Effect of mechanical and chemical plaque control measures on oral microflora in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 111–116.
- Fejerskov, O., Nyvad, B. & Kidd, E. (2015) Dental Caries: what is it? In: Fejerskov, O., Nyvad, B. & Kidd, E. (eds.) *Dental Caries. The Disease and its Clinical Management*, 3rd edition, pp. 7–10. Wiley Blackwell, West Sussex, United Kingdom.
- Fejerskov, O., Thylstrup, A. & Larsen, M. J. (1981) Rational use of fluorides in caries prevention. A concept based on possible cariostatic mechanisms. *Acta Odontologica Scandinavica* **39**, 241–249.
- Fischman, S. L., English, J. A., Albino, J. E., Bissell, G. D., Greenberg, J. S., Juliano, D. B., O'Shea, R. M. & Slakter, M. J. (1977) A comprehensive caries control program—design and evaluation of the clinical trial. *Journal of Dental Research* **56** Spec No, C99–C103.
- Graziani, F., Figuera, E. & Herrera, D. (2012) Systematic review of quality of reporting, outcome measurements and methods to study efficacy of preventive and therapeutic approaches to peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **39** (Suppl 12), 224–244.
- Greene, J. C. & Vermillion, J. R. (1964) The Simplified Oral Hygiene Index. *Journal of the American Dental Association* **68**, 7–13.
- Gronlund, H. G., Hollender, L., Malmcrona, E. & Sundquist, B. (1977) Dental caries and restorations in teenagers. I. Index and score system for radiographic studies of proximal surfaces. *Swedish Dental Journal* **1**, 45–50.
- Gülzow, H. J., Schiffrer, U. & Bauch, J. (1987) Deciduous tooth caries in children from kindergartens in Stormarn 2 years after the introduction of a group preventive program. *Dtsch Zahnärztl Z* **44**, 44–50.
- Gunsolley, J. G. (2006) A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *Journal of the American Dental Association* **137**, 1649–1657.
- Hamp, S. E. & Johansson, L. A. (1982) Dental prophylaxis for youths in their late teens. I. Clinical effect of different preventive regimes on oral hygiene, gingivitis and dental caries. *Journal of Clinical Periodontology* **9**, 22–34.
- Hamp, S. E., Johansson, L. A. & Karlsson, R. (1984) Clinical effects of preventive regimens for young people in their early and middle teens in relation to previous experience with dental prevention. *Acta Odontologica Scandinavica* **42**, 99–108.
- Hamp, S. E., Lindhe, J., Fornell, J., Johansson, L. A. & Karlsson, R. (1978) Effect of a field program based on systematic plaque control on caries and gingivitis in schoolchildren after 3 years. *Community Dental Oral Epidemiology* **6**, 17–23.
- Hayes, M. (2015) Topical agents for root caries prevention. *Evidence Based Dentistry* **16**, 10–11.
- Higgins, J., Altman, D. & Sterne, J. (2011) Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins, J. & Green, S. (eds.) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. Available from www.handbook.cochrane.org.

- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *British Medical Journal* **327**, 557–560.
- Horowitz, A. M. (1980) Oral hygiene measures. *Journal of the Canadian Dental Association* **46**, 43–46.
- Horowitz, A. M., Suomi, J. D., Peterson, J. K. & Lyman, B. A. (1977) Effects of supervised daily dental plaque removal by children: II. 24 months' results. *Journal of Public Health Dentistry* **37**, 180–188.
- Horowitz, A. M., Suomi, J. D., Peterson, J. K., Voglesong, R. H. & Mathews, B. L. (1976) Effects of supervised daily dental plaque removal by children: first-year results. *Journal of Public Health Dentistry* **36**, 193–200.
- Johansen, J. R., Gjermo, P. & Eriksen, H. M. (1975) Effect of 2-years' use of chlorhexidine-containing dentifrices on plaque, gingivitis, and caries. *Scandinavian Journal of Dental Research* **83**, 288–292.
- Kjaerheim, V., von der Fehr, F. R. & Poulsen, S. (1980) Two-year study on the effect of professional toothcleaning on schoolchildren in Oppgaard, Norway. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 401–406.
- Klein, H., Palmer, C. & Knutson, J. (1938) Studies on dental status. I. Dental status and dental needs of elementary school children. *Public Health Reports* **53**, 751.
- Klimek, J., Prinz, H., Hellwig, E. & Ahrens, G. (1985) Effect of a preventive program based on professional toothcleaning and fluoride application on caries and gingivitis. *Community Dental Oral Epidemiology* **13**, 295–298.
- Koch, G. (1967) Effect of sodium fluoride in dentifrice and mouthwash on incidence of dental caries in school-children. *Odontologisk Revy* **18** (Suppl. 12), 1–25.
- Kumar, S., Tadakamadla, J. & Johnson, N. W. (2016) Effect of toothbrushing frequency on incidence and increment of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research* **95**, 1230–1236.
- Lang, N. P., Hotz, P., Graf, H., Geering, A. H., Saxer, U. P., Sturzenberger, O. P. & Meckel, A. H. (1982) Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial. *Journal of Periodontal Research* **17**, 101–111.
- Lange, D. E., Plagmann, H. C., Eenboom, A. & Promesberger, A. (1977) Clinical methods for the objective evaluation of oral hygiene. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* **32**, 44–47.
- Lindhe, J. & Axelsson, P. (1973) The effect of controlled oral hygiene and topical fluoride application on caries and gingivitis in Swedish schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **1**, 9–16.
- Lindhe, J., Axelsson, P. & Tollskog, G. (1975) Effect of proper oral hygiene on gingivitis and dental caries in Swedish schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 150–155.
- Lindhe, J., Nyman, S., Westfelt, E., Socransky, S. S. & Haffajee, A. (1982) Critical probing depths in periodontal therapy. *Compend Contin Educ Dent* **3**, 421–30.
- Loe, H. (1967) The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *Journal of Periodontology* **38** (Suppl), 610–616.
- Loe, H. & Silness, J. (1963) Periodontal disease in pregnancy. (I). Prevalence and severity. *Acta Odontologica Scandinavica* **21**, 533–551.
- Marinho, V. C., Higgins, J. P., Sheiham, A. & Logan, S. (2003) Fluoride toothpastes for preventing dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* CD002278.
- Mbawalla, H., Masalu, J. R., Masatu, M. & Astrom, A. N. (2013) Changes in adolescents' oral health status following oral health promotion activities in Tanzania. *Acta Odontologica Scandinavica* **71**, 333–342.
- Mejare, I. A., Klingberg, G., Mowafi, F. K., Stecksen-Blicks, C., Twetman, S. H. & Traanaeus, S. H. (2015) A systematic map of systematic reviews in pediatric dentistry—what do we really know? *PLoS One* **10**, e0117537.
- Melsen, B. & Agerbaek, N. (1980) Effect of an instructional motivation program on oral health in Danish adolescents after 1 and 2 years. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 72–78.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., Altman, D. G. & Consort (2012) CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery* **10**, 28–55.
- Murray, J. J. & Shaw, L. (1980) A 3-year clinical trial into the effect of fluoride content and toothpaste abrasivity on the caries inhibitory properties of a dentifrice. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 46–51.
- Needleman, I., Nibali, L. & Di Iorio, A. (2015) Professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases in adults—systematic review update. *Journal of Clinical Periodontology* **42** (Suppl 16), S12–S35.
- Needleman, I., Suvan, J., Moles, D. R. & Pimlott, J. (2005) A systematic review of professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **32** (Suppl 6), 229–282.
- Nyvad, B. & Fejerskov, O. (1986) Active root surface caries converted into inactive caries as a response to oral hygiene. *Scandinavian Journal of Dental Research* **94**, 281–284.
- Nyvad, B., Machiulskiene, V. & Baelum, V. (2003) Construct and predictive validity of clinical caries diagnostic criteria assessing lesion activity. *Journal of Dental Research* **82**, 117–122.
- vanPalenstein Helder, W. H., Munck, L., Mushendwa, S., van't Hof, M. A. & Mrema, F. G. (1997) Effect evaluation of an oral health education programme in primary schools in Tanzania. *Community Dental Oral Epidemiology* **25**, 296–300.
- Podshadley, A. G. & Haley, J. V. (1968) A method for evaluating oral hygiene performance. *Public Health Reports* **83**, 259–264.
- Petersen, P. E. (1989) Evaluation of a dental preventive program for Danish chocolate workers. *Community Dental Oral Epidemiology* **17**, 53–59.
- Poklepovic, T., Worthington, H. V., Johnson, T. M., Sambunjak, D., Imai, P., Clarkson, J. E. & Tugwell, P. (2013) Interdental brushing for the prevention and control of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **12**, CD009857.
- Ramfjord, S. P. (1959) Indices for prevalence and incidence of periodontal disease. *Journal of Periodontology* **30**, 51–59.
- Restrepo, M., Bussanelli, D. G., Jeremias, F., Cordeiro, R. C., Raveli, D. B., Magalhaes, A. C., Candolo, C. & Santos-Pinto, L. (2016) Control of white spot lesions with use of fluoride varnish or chlorhexidine gel during orthodontic treatment: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* **40**, 274–280.
- Richards, D. (2015) Caries prevention – little evidence for use of chlorhexidine varnishes and gels. *Evidence Based Dentistry* **16**, 43–44.
- Riley, P., Worthington, H. V., Clarkson, J. E. & Beirne, P. V. (2013) Recall intervals for oral health in primary care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **12**, CD004346.
- Salzer, S., Slot, D. E., Van der Weijden, F. A. & Dorfer, C. E. (2015) Efficacy of inter-dental mechanical plaque control in managing gingivitis—a meta-review. *Journal of Clinical Periodontology* **42** (Suppl 16), S92–S105.
- Sambunjak, D., Nickerson, J. W., Poklepovic, T., Johnson, T. M., Imai, P., Tugwell, P. & Worthington, H. V. (2011) Flossing for the management of periodontal diseases and dental caries in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **12**, CD008829.
- Sanz-Sanchez, I., Ortiz-Vigon, A., Sanz-Martin, I., Figuero, E. & Sanz, M. (2015) Effectiveness of lateral bone augmentation on the alveolar crest dimension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Research* **94**, 1288–1425.
- Serrano, J., Escibano, M., Roldan, S., Martin, C. & Herrera, D. (2015) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **42** (Suppl 16), S106–S138.
- Silness, J. & Loe, H. (1964) Periodontal Disease in Pregnancy. II. Correlation between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica* **22**, 121–135.
- Suomi, J. D. (1969) Periodontal disease and oral hygiene in an institutionalized population: report of an epidemiological study. *Journal of Periodontology* **40**, 5–10.
- Syrjala, A. M., Knuuttila, M. L. & Syrjala, L. K. (2001) Self-efficacy perceptions in oral health behavior. *Acta Odontologica Scandinavica* **59**, 1–6.
- Tenuta, L. M. & Cury, J. A. (2010) Fluoride: its role in dentistry. *Brazilian Oral Research* **24** (Suppl 1), 9–17.
- Tenuta, L. M. & Cury, J. A. (2013) Laboratory and human studies to estimate anticaries efficacy of fluoride toothpastes. *Monographs in Oral Science* **23**, 108–124.
- Thylstrup, A. (1998) How should we manage initial and secondary caries? *Quintessence International* **29**, 594–598.
- Tobias, A. & Campbell, M. J. (1999) Modelling influenza epidemics in the relation between black smoke and total mortality. A sensitivity analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* **53**, 583–584.
- Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papananou, P., van der Velden, U., Armitage, G., Bouchard, P., Deinzer, R., Dietrich, T., Hughes, F., Kocher, T., Lang, N. P., Lopez, R., Needleman, I., Newton, T., Nibali, L., Pretzl, B., Ramseier, C., Sanz-Sanchez, I., Schlegelhauf, U. & Suvan, J. E. (2015) Principles in prevention of periodontal diseases: consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **42** (Suppl 16), S5–S11.
- Twetman, S. (2004) Antimicrobials in future caries control? A review with special reference to chlorhexidine treatment. *Caries Research* **38**, 223–229.
- Van der Weijden, F. A. & Slot, D. E. (2015) Efficacy of homecare regimens for mechanical plaque removal in managing gingivitis a meta

- review. *Journal of Clinical Periodontology* **42** (Suppl 16), S77–S91.
- Walsh, T., Oliveira-Neto, J. M. & Moore, D. (2015) Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **4**, CD008457.
- Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M. & Tugwell, P. (2011) The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [WWW document]. [accessed on 2 September 2012.]
- Wierichs, R. J. & Meyer-Lueckel, H. (2015) Systematic review on noninvasive treatment of root caries lesions. *Journal of Dental Research* **94**, 261–271.
- Willershausen, B. & Watermann, L. (2001) Longitudinal study to assess the effectivity of electric and manual toothbrushes for children. *European Journal of Medical Research* **6**, 39–45.
- Zanin, L., Meneghim, M. C., Assaf, A. V., Cortellazzi, K. L. & Pereira, A. C. (2007) Evaluation of an educational program for children with high risk of caries. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* **31**, 246–250.
- Zickert, I., Lindvall, A. M. & Axelsson, P. (1982) Effect on caries and gingivitis of a preventive program based on oral hygiene measures and fluoride application. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 289–295.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Appendix S1 Search strategy.

Appendix S2. Excluded studies after full-text analysis and main reason for exclusion.

Table S1. Evaluation of the risk of bias in individual studies, as suggested by the Cochrane reviewers' handbook and by the CONSORT statement: study design, selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias and other potential source of bias,

categorized by plaque control regimen.

Table S2. Evaluation of risk of bias in prospective case series. Modification of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Total score obtained by the sum of stars.

Table S3. Study characteristics: ethical aspects, registration of the clinical trial, sample size calculation and/or power analysis, calibration and reproducibility of examiners, categorized by plaque control regimen.

Address:

Elena Figuero
Facultad de Odontología
Plaza Ramón y Cajal s/n (Ciudad Universitaria)
28040 Madrid
Spain
E-mail: elfiguer@ucm.es

Clinical Relevance

Scientific rationale for study: The independent efficacy of mechanical and chemical plaque control procedures on caries and on gingivitis has been widely evaluated. However, there is a scarcity of systematic reviews reporting their simultaneous effect on both outcomes.

Principal findings: Mechanical plaque control procedures are effective in reducing plaque and gingivitis. Fluorides are mainly significant for caries management, while chlorhexidine rinse has a positive effect on gingivitis.

Practical implications: Reductions in plaque and gingivitis may be obtained

by mechanical plaque control. Its combination with fluorides is essential caries management. The indication of either intervention should be based on individual needs and risk assessment.

VII. DISCUSION

El objetivo principal de este trabajo fue realizar un análisis crítico del valor real y las limitaciones de las revisiones sistemáticas en Odontología y, especialmente en Periodoncia y en la terapéutica de implantes dentales analizando cómo puede afectar la cantidad y calidad de los artículos incluidos en tres revisiones sistemáticas, incluidas en esta tesis, en sus resultados y, por lo tanto, en su validez, justificación y posterior utilidad clínica. Para ello, se ha realizado tanto una revisión de la cantidad y calidad de los estudios incluidos de forma individual como la valoración global de cada una de ellas en términos de calidad de la presentación de informe según la guía PRISMA (Moher et al. 2009a), calidad metodológica según la herramienta AMSTAR (Shea et al. 2007b), riesgo de sesgo según la herramienta ROBIS (Whiting et al. 2016) y calidad de la evidencia de la que proceden según el enfoque GRADE (Guyatt et al. 2011).

a) Evaluación de la cantidad y calidad de los estudios individuales incluidos en las tres revisiones sistemáticas

En el Artículo #1 (Sanz et al. 2012b), cuyo objetivo era evaluar cuál era el mejor momento para la colocación de implantes tras la extracción dental, comparando el protocolo de colocación temprana con el de colocación diferida, solo se pudieron incluir ocho artículos con diferentes resultados y periodos de seguimiento procedentes de cuatro investigaciones: un ensayo clínico aleatorizado (Schropp y Isidor 2008, Schropp et al. 2004, Schropp et al. 2005a, Schropp et al. 2003a, Schropp et al. 2005b, Schropp et al. 2003b), dos estudios de cohortes prospectivas (Nemcovsky y Artzi 2002, Nemcovsky et al. 2000) y un estudio retrospectivo de casos y controles (Cosyn y De Rouck 2009). Se observó una importante heterogeneidad entre los estudios, no solo en cuanto a su diseño y metodología, sino también en cuanto a las definiciones de los grupos de estudio y las variables evaluadas. Por ello, el análisis cuantitativo de los datos solo se pudo realizar combinando los resultados de dos investigaciones (Nemcovsky y Artzi 2002, Schropp et al. 2003a, Schropp et al. 2003b, Schropp et al. 2005b) que fueron las únicas que mostraron comparaciones similares y que evaluaron las mismas variables (reducción en la altura y anchura del defecto óseo y supervivencia del implante). Al combinar los estudios, no se detectó

heterogeneidad estadística para ninguna de las tres variables. Las investigaciones incluidas en esta revisión demostraron una mala calidad (Cosyn y De Rouck 2009, Nemcovsky et al. 2000, Nemcovsky et al. 2002) y un elevado riesgo de sesgo (Schropp y Isidor 2008, Schropp et al. 2004, Schropp et al. 2005a, Schropp et al. 2003a, Schropp et al. 2005b, Schropp et al. 2003b, Higgins et al. 2011). Se observó un importante desequilibrio en el peso relativo de cada par de estudios en la estimación global del efecto para las tres variables evaluadas en el meta-análisis, presentando una mayor contribución en dicha estimación global el estudio de Nemcovsky et al. 2002. No se analizó el sesgo de publicación de forma analítica ni se hizo un análisis de sensibilidad dado que solo se incluyeron dos estudios en el meta-análisis, a pesar de que en el protocolo previo quedó fijado que se haría. Mientras que la investigación del grupo de Schropp (Schropp y Isidor 2008, Schropp et al. 2004, Schropp et al. 2005a, Schropp et al. 2003a, Schropp et al. 2005b, Schropp et al. 2003b) recibió financiación privada de una casa comercial de implantes para su realización, del resto de estudios se desconoce esta información.

Al contrario que en la revisión anterior, en el Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013), cuyo objetivo era actualizar la evidencia científica disponible acerca de la eficacia de los antimicrobianos locales como coadyuvantes al raspado y alisado radicular en el tratamiento de pacientes con periodontitis crónica, se pudieron incluir más estudios (48 más que en el #Artículo 1): 56 artículos (procedentes de 52 investigaciones diferentes) en la síntesis cualitativa y 41 en el meta-análisis. En comparación con revisiones previas, se detectaron 24 artículos más que en la primera publicada (Hanes y Purvis 2003) y seis más que en la más reciente (Bonito et al. 2005), ya que no sólo se consultaron bases de datos electrónicas (MEDLINE [vía PubMed], EMBASE [vía Ovid] y el Registro de Ensayos Clínicos de la Colaboración Cochrane) sino que también se realizó una búsqueda manual en tres revistas del campo de la Periodoncia y se revisaron las listas de referencias de artículos relevantes en búsqueda de referencias cruzadas. En cuanto al tipo de estudio, 44 eran ensayos clínicos controlados, ocho eran ensayos clínicos aleatorizados y 27 presentaron un diseño a boca partida. Además cabe resaltar que tres estudios presentaron resultados para más de un grupo test (Gupta et al. 2008, Kinane y Radvar 1999, Radvar et al. 1996, Lie et al. 1998) y cuatro

de ellos presentaron dos grupos control (Eickholz et al. 2002, Jeffcoat et al. 1998, Jeffcoat et al. 2000, Williams et al. 2001). Se detectaron múltiples diferencias metodológicas entre los estudios principalmente en las poblaciones estudiadas, la calidad del tratamiento, periodo de seguimiento y datos muy relevantes en el ámbito periodontal como es la información acerca de la condición de fumador. Los datos resultantes de la combinación estadística de los estudios en general y por tipo de antimicrobiano local mostraron un alto grado de heterogeneidad para la mayoría de las variables. En el análisis por tipo de antimicrobiano fue necesario realizar un análisis por subgrupos por tipo de diseño (paralelo o a boca partida) y periodo de seguimiento (corto: menor de seis meses; medio: seis a doce meses y largo: mayor de doce meses) para intentar hacer más homogéneos los estudios a combinar en el meta-análisis. El análisis de sensibilidad detectó la influencia de estudios particulares en la heterogeneidad global, siendo dos estudios (Jeffcoat et al. 1998, Newman et al. 1994) los extremos (3,2%; y -5,2%, respectivamente). Sin embargo, al eliminarlos del meta-análisis los resultados no se vieron afectados de forma significativa. Todos los estudios menos dos (Eickholz et al. 2002, Sakellari et al. 2010) fueron categorizados con alto riesgo de sesgo (Higgins et al. 2011) debido a que no presentaron información metodológica clave como el método de aleatorización, el ocultamiento de la asignación o el número de pérdidas o abandonos del estudio. No se detecta sesgo de publicación en la variable respuesta principal ($p=0,324$ test de Egger para la variable profundidad de sondaje). La mayoría de los estudios recibieron financiación privada por parte de casas comerciales.

Por último, en el Artículo #3, cuyo objetivo era presentar la evidencia del control mecánico y químico de placa para el manejo simultáneo de caries y gingivitis (Figueró et al. 2017) se incluyeron un total de 32 artículos procedentes de 27 investigaciones en la síntesis cualitativa, y en el meta-análisis siete de profilaxis (Ashley y Sainsbury 1981, Axelsson y Lindhe 1974, Hamp y Johansson 1982, Klimek et al. 1985) y cinco de fluoruros (Andlaw y Tucker 1975, Axelsson y Lindhe 1975, Axelsson et al. 1976, Murray y Shaw 1980, Zickert et al. 1982). En cuanto al tipo de estudio se incluyeron un total de 15 ensayos clínicos aleatorizados, 10 ensayos clínicos controlados y dos series de casos prospectivos. La mayoría de los estudios (21/27) son antiguos

(proceden de los años setenta y ochenta) cuando la prevalencia de caries era más elevada (Marthaler 2004, Kassebaum et al. 2015, Frencken et al. 2017). Al evaluar múltiples intervenciones diferentes, se detectan pocos estudios para cada intervención y pocos pueden incluirse en el meta-análisis, lo que condicionó un alto grado de heterogeneidad. Además, se emplean múltiples índices diferentes para evaluar la placa y la inflamación gingival. La evidencia disponible para apoyar las distintas intervenciones, en todos los casos fue de baja a moderada debido al alto riesgo de sesgo (Higgins et al. 2011, Wells et al. 2011) que mostraron muchos de los estudios incluidos y la inconsistencia de los resultados obtenidos entre los estudios (Needleman et al. 2005). No se detectó sesgo de publicación entre los estudios para la variable principal (placa estandarizada) [$t = -0,16$; intervalo de confianza al 95% (IC 95%) (-14,18;12,37); $p = 0,879$] y en el análisis de sensibilidad la exclusión de cada uno de los estudios no alteró de forma sustancial los resultados. La mayoría de los estudios fueron financiados a través de fuentes públicas o privadas (**ver Anexo 5 – Tabla S1 del Artículo #3**).

b) Análisis crítico de la calidad de presentación de informe, calidad metodológica y riesgo de sesgo de las tres revisiones mediante las herramientas PRISMA, AMSTAR y ROBIS

Normalmente se considera que las revisiones sistemáticas proporcionan la forma más fiable de evidencia de los efectos de una intervención. Sin embargo, como toda investigación está sujeta a una serie de limitaciones en su diseño o proceso de realización que puede llevar a resultados sesgados (Bartolucci y Hillegass 2010).

Por ello, se emplearon varias herramientas desarrolladas de forma sistemática y que han sido validadas (Pollock et al. 2017, Shea et al. 2007a, Shea et al. 2009) para intentar realizar un análisis crítico lo más objetivo posible de la calidad metodológica (herramienta AMSTAR – **ver ANEXO 2**) y del riesgo de sesgo (herramienta ROBIS – **ver ANEXO 3**) de las tres revisiones (Figuro et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b) incluidas en la presente tesis doctoral. La información general de cada una de las revisiones se especifica en la **Tabla 7**.

La herramienta AMSTAR es un listado de 11 preguntas acerca de la calidad del proceso de revisión. Los resultados de la evaluación de las tres revisiones a través de esta herramienta pueden verse en la **Tabla 8**. Si comparamos los resultados de la evaluación de cada una de las revisiones vemos como los peores resultados son para la revisión del Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) por no proporcionar una lista de los artículos excluidos con sus motivos y, a pesar de presentar información de las fuentes de financiación de estudios individuales no se especifica si la revisión lo estuvo. Como solo se incluyen dos estudios en el meta-análisis se decide no evaluar el sesgo de publicación y se cuestiona que los métodos empleados para el meta-análisis tuvieran la suficiente potencia para detectar diferencias. En la revisión del Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) tampoco se incluye una lista específica con los artículos incluidos y excluidos. En la revisión del Artículo #3 (Figueró et al. 2017) la estrategia de búsqueda fue la menos exhaustiva.

La herramienta ROBIS, como vimos en el apartado de introducción, consta de tres fases pero cuando se emplea para evaluar revisiones sistemáticas individuales la primera fase no se realiza. La segunda fase, consta de cinco dominios diferentes con varias preguntas para identificar áreas donde se hayan podido introducir sesgos en el proceso de revisión, y la última fase consiste en emitir un juicio final del riesgo de sesgo de cada una de ellas.

La **Tabla 9** recoge la información del riesgo de sesgo por dominio y en global de las tres revisiones según la herramienta ROBIS. Con respecto a los criterios de elegibilidad, mientras que las revisiones #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) y #3 (Figueró et al. 2017) presentaron un riesgo de sesgo bajo por cumplir con los requisitos establecidos en cada pregunta (**ver ANEXO 3**), la revisión #1 (Sanz et al. 2012b) fue considerada con riesgo incierto ya que los criterios de exclusión no se presentan de forma explícita. Para el resto de dominios el riesgo de sesgo fue alto en las tres revisiones y, por lo tanto, el riesgo de sesgo global de cada una de ellas también lo fue. Los motivos se especifican en la Tabla 9 y se procede a resumir los sesgos más importantes detectados en el proceso de revisión.

A la hora de la identificación de los estudios, cabe resaltar que en las tres revisiones (Figuerro et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b) se limitó el idioma de los artículos incluidos al inglés, pudiendo caer, por tanto, en un sesgo de idioma (Egger y Smith 1998), al poder no estar incluyendo información relevante procedente de publicaciones en otros idiomas. Si la restricción de idioma afecta a la probabilidad de detectar un mayor número de estudios con resultados positivos es un tema que ha generado controversias en la literatura.

Por un lado, un estudio realizado en los 90, al examinar los ensayos clínicos publicados sobre un tema concreto en tres revistas alemanas locales y compararla con los estudios publicados en inglés, identificados a través de una búsqueda electrónica en el mismo periodo de diez años, observó que el 63% de los estudios publicados en inglés presentaban resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$) mientras que solo el 35% de los publicados en alemán lo hacían. Además, el análisis de regresión demostró que la razón de *odds* para publicar en inglés fue 3,8 veces mayor si los resultados eran positivos (IC 95% (1,3-11,1) (Egger et al. 1997b). Los motivos propuestos para explicar estas diferencias se atribuyeron a que, normalmente, cuando un estudio tiene resultados positivos es más probable que los autores envíen el artículo para su publicación a una revista internacional de habla inglesa por considerar que hay más probabilidades de que la acepten y cuando sus resultados son negativos a una revista local (Egger y Smith 1998). Sin embargo, un estudio posterior no encontró diferencias en la estimación del beneficio de la efectividad de una intervención al comparar los resultados de meta-análisis donde se combinaron los resultados de ensayos clínicos aleatorizados con restricción de idioma al inglés, con los que si incluyeron ensayos publicados en otros idiomas (Moher et al. 2000).

En todas ellas se detectan dos sesgos en la difusión de resultados de los estudios incluidos, que son un sesgo de duplicidad o multiplicidad de la publicación, ya que se publican datos procedentes de la misma investigación en más de un artículo y un posible sesgo de publicación selectiva de los resultados, porque en muchas ocasiones faltan datos. Sin embargo, el primer sesgo se controló durante el proceso de revisión,

ya que el equipo fue capaz de identificar que artículos procedían de la misma investigación, a pesar de que en algunos casos el primer autor no fuese el mismo en los diferentes artículos publicados. En cuanto al sesgo de publicación selectiva, se realizó un esfuerzo por conseguir los datos numéricos faltantes o bien contactando con los autores o bien calculándolos a través de fórmulas estadísticas. Por ejemplo, en el Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013), cuando los valores de las diferencias entre basal-final no estaban disponibles para alguna variable se calcularon a través de una fórmula estadística específica (ver página 229 del artículo original).

En cuanto al número de bases de datos consultadas se puede observar en la **Tabla 7** las diferencias entre las tres revisiones. La búsqueda menos exhaustiva fue la realizada en el Artículo #3 (Figuro et al. 2017), lo cual puede explicarse al ser una revisión por encargo ya que se dispuso un menor tiempo para su realización.

En la fase de extracción, faltaron datos para algunas variables en los estudios incluidos en las tres revisiones, lo cual puede resultar en la introducción de un sesgo de publicación selectiva de datos que pudiera afectar a la estimación del efecto real de las intervenciones. Esto fue sobre todo relevante el Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) ya que al faltar tantos datos solo se pudieron incluir en el meta-análisis dos de las cuatro investigaciones incluidas en la revisión sistemática.

En la fase de síntesis estadística, se detectan también varias limitaciones en cada una de las revisiones. En primer lugar, en el Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) no se detecta heterogeneidad estadística a pesar de las claras diferencias entre los estudios. Esto podría deberse a que cuando se incluyen pocos artículos en el meta-análisis los estadísticos de heterogeneidad (test Q e Índice I^2) tienen una potencia limitada para detectar una heterogeneidad real entre estudios (Cornwell 1993, Higgins et al. 2003, Huedo-Medina et al. 2006). La falta de balance en los pesos relativos de cada par de estudios combinados es otro factor que puede afectar a la validez del meta-análisis.

Por su parte, en el Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) se detecta una importante heterogeneidad estadística entre los estudios que en algunos casos no puede

explicarse. Además, al realizar comparaciones múltiples y considerar la información de cada grupo como un estudio independiente se podría haber dado más peso a estos estudios en el meta-análisis.

Por último, en el Artículo #3 (Figuro et al. 2017) pocos estudios estuvieron disponibles para el meta-análisis, con algunas comparaciones procedentes de los mismos estudios, lo que resultó en una importante heterogeneidad al combinar los resultados de los diferentes estudios para algunas variables. También es importante mencionar que para poder incluir los datos para las variables de placa e inflamación gingival se tuvieron que usar los índices estandarizados.

Las tres revisiones cumplen con todos los requisitos (27 ítems) de calidad de informe según las recomendaciones de la guía PRISMA (Moher et al. 2009a), a excepción del Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) para el ítem 27, ya que no presenta información acerca de sus fuentes de financiación, y el Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) para el ítem 5 ya que no hace explícito en su material y métodos que se hizo un protocolo previo. Cabe destacar al respecto que, ni el primero fue financiado ni el segundo, se hizo sin protocolo previo. De aquí puede derivarse la importancia de incluir toda la información en el artículo para que el lector pueda tener todos los datos y conocer con exactitud los puntos fuertes y débiles de la revisión frente a la que se encuentra.

Como veíamos en la introducción, a la hora de hablar de calidad es necesario diferenciar entre calidad metodológica, riesgo de sesgo y calidad en la presentación de datos ya que no valoran lo mismo y, por lo tanto, sus resultados no tienen por qué estar correlacionados.

Una de las críticas que se ha realizado a la herramienta AMSTAR, fundamentalmente por la falta de correlación que se ha detectado entre sus resultados con los de la revisión (en dirección y fuerza del efecto) (Pollock et al. 2017), es que es probable esta herramienta en realidad no evalúe la calidad metodológica si no más bien analice la calidad en la presentación de una revisión sistemática.

Tras el análisis realizado con las diferentes herramientas, podemos ver como los resultados de calidad metodológica y calidad en la presentación de datos (AMSTAR y PRISMA respectivamente) fueron claramente más favorables que la evaluación del riesgo de sesgo (ROBIS).

Al ser una herramienta conceptualmente diseñada para que fuera fácil de usar, hay menos preguntas (11 AMSTAR frente a 24 ROBIS), son menos específicas y aparentemente más fáciles de contestar pero aportan menos información a la evaluación.

Tras la evaluación crítica de las tres revisiones nos planteamos las siguientes cuestiones que se desarrollan a continuación:

1. ¿Qué justifica la necesidad de hacer una revisión sistemática y un meta-análisis?
2. ¿Cuál es la coherencia de realizar un meta-análisis cuando hay muy pocos artículos incluidos o los existentes son de mala calidad?
3. ¿Cuál es el peso específico que tiene la evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en los resultados obtenidos del meta-análisis?
4. ¿Cuál es la utilidad clínica de la información obtenida?

1. ¿Qué justifica la necesidad de hacer una revisión sistemática y un meta-análisis?

Como vimos en el apartado de introducción, cada vez se publican más revisiones sistemáticas en el campo de la Odontología y en especial en el campo de periodoncia e implantes. A día de hoy, incluso podemos decir que se publican más revisiones sistemáticas que ensayos clínicos aleatorizados. Vamos a ilustrar dicha afirmación a través de un ejemplo. Si realizamos una búsqueda en la base de datos de MEDLINE (vía pubmed) con la estrategia de búsqueda ((systematic review) OR (meta-analysis)) AND dentistry) encontramos 36,172 referencias, mientras que si empleamos los términos (randomi* clinical trial AND dentistry) encontramos 14,668.

Si entendemos una revisión sistemática como una herramienta de síntesis y de gestión eficiente de la mejor evidencia científica disponible sobre un tema concreto para ayudar a los profesionales a tomar decisiones clínicas, ¿cómo puede ser que hoy en día se publiquen más revisiones sistemáticas que ensayos clínicos aleatorizados?, y, más aún, cuando es evidente por los resultados de las revisiones incluidas en la presente tesis doctoral (Figuro et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b) la necesidad de más estudios clínicos, preferiblemente ensayos clínicos aleatorizados, con un correcto diseño de calidad y mejor controlados para minimizar sesgos que permitan tener una idea del efecto real de las intervenciones que estudian.

Los motivos de este incremento de revisiones frente a ensayos clínicos aleatorizados son varios y podrían estar relacionados no sólo con los beneficios que aporta publicar este tipo de investigaciones al enriquecimiento de la ciencia, sino también, con los que aporta a profesionales sanitarios, investigadores y/o a los editores de revistas biomédicas.

Cada día se publican más estudios y estar actualizado se convierte en una tarea ardua y complicada para los profesionales que deben basar sus decisiones clínicas en la mejor evidencia disponible. Por ello las revisiones pretenden ayudarles a gestionar de forma adecuada el conocimiento. La extensión del concepto de Odontología basada en la evidencia junto con la denominada “infoxicación” (Navas-Martin et al. 2012) ha conllevado a este incremento en el número de publicaciones.

Existen determinados factores que hacen que la realización de este tipo de estudios sea muy atractivo para los investigadores. En primer lugar, cabe resaltar que son un tipo de estudio que aunque implica mucho trabajo, dedicación y esfuerzo personal, requiere pocos recursos económicos más allá de la propia financiación, pudiéndose acelerar una sólida carrera científica publicando buenas revisiones en áreas donde existan estudios primarios de calidad, a diferencia de los ensayos clínicos que implican mayores dificultades económicas, logísticas y cuyos resultados lleva más tiempo publicar. Al mismo tiempo, puede mejorar la relevancia de la investigación y aumentar las posibilidades de que se publique en una buena revista (con mejor factor de

impacto) (Rodríguez Artalejo 2006) ya que si son de calidad éstas ocupan el nivel más alto dentro de las escalas de la evidencia científica (Sackett et al. 1996).

Por su parte, los editores de las revistas biomédicas están interesados en aceptar este tipo de investigaciones para su publicación ya que suelen citarse con mucha frecuencia por su relevancia y supuesta calidad, lo cual aumenta el factor de impacto de su revista (Faggion et al. 2016, Feijoo et al. 2014).

Todos estos factores conllevan a que cada vez se publiquen más revisiones sobre cualquier tema en Odontología este o no justificada su realización, es decir, existiendo o no un problema clínico real que dicte la necesidad de sintetizar la mejor literatura científica disponible que guíe la toma de decisiones en la práctica clínica.

Los objetivos e indicaciones específicas de cuando está indicado realizar una revisión sistemática con meta-análisis ya se hicieron en la introducción. Sin embargo, es importante resaltar cuáles son aquellas situaciones en las que realizarlo no estaría justificado. En primer lugar, como es obvio, si ya existe evidencia suficiente de la precisión del efecto de un tratamiento. Tampoco para intentar convertir un efecto clínicamente pequeño en estadísticamente significativo combinando muchos estudios irrelevantes que muestran resultados insignificantes. Por último, para suplir la necesidad de llevar a cabo un estudio original, con el único objetivo de aumentar el número de publicaciones (Gabriel-Sánchez y Pladevall-Vila 1998).

En cuanto a la justificación específica de la realización de las tres revisiones incluidas en el presente trabajo cabe destacar que las tres lo están, puesto que plantean preguntas muy relevantes para la práctica clínica de los clínicos. Cómo de relevante serán las preguntas que plantean estas revisiones que dos de ellas (Figueró et al. 2017, Sanz et al. 2012b) fueron “revisiones por encargo”, es decir, revisiones demandadas por grupos de expertos para después comentar sus resultados en comisiones de expertos. En este caso los resultados, de una de ellas se presentaron y debatieron en el sexto encuentro de expertos de la Fundación Osteology (Sanz et al. 2012b) y la revisión más reciente (Figueró et al. 2017) se presentó en el duodécimo

Taller Europeo de Periodoncia donde se reunieron expertos en periodoncia miembros de la Federación Europea de Periodoncia (EFP) y expertos en caries miembros de la Organización Europea para la Investigación de Caries (ORCA).

Quizá desde el contexto puramente clínico, cabe resaltar que la más justificada podría ser la de antimicrobianos locales (Matesanz-Pérez et al. 2013) por los resultados controvertidos al respecto en la literatura (Bonito et al. 2005, Hanes y Purvis 2003) y su relevancia clínica. En segundo lugar, la de manejo simultáneo de caries y gingivitis (Figuro et al. 2017) por lo novedoso del planteamiento del manejo simultáneo de dos patologías tan prevalentes del ser humano y el impacto que sus resultados podrían tener a nivel de salud pública. Por último, la de protocolos de colocación de implantes (Sanz et al. 2012b) porque al ser un tema relativamente “nuevo” puede suponer una menor identificación de artículos y posiblemente de calidad deficiente (Cairo et al. 2012) por lo que quizá en este terreno el enfoque más apropiado podría ser invertir nuestros esfuerzos en diseñar ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad y correctamente dimensionados.

Lo que no está tan claro en estas tres revisiones es la justificación de la combinación estadística de los estudios incluidos ya que si son pocos, malos y heterogéneos no podremos tener la certeza de que los resultados obtenidos sean un fiel reflejo de la realidad y no podrán ayudarnos en la toma de decisiones clínicas.

2. ¿Cuál es la coherencia de realizar un meta-análisis cuando hay muy pocos artículos incluidos o los existentes son de mala calidad?

El potencial del meta-análisis para añadir conocimientos a la investigación es bueno, siempre y cuando se realice correctamente y con una cantidad suficiente de datos (Pogue y Yusuf 1998) en cantidad y calidad.

Realizar un meta-análisis combinando datos procedentes de pocos estudios puede afectar a (i) la posibilidad de encontrar resultados estadísticamente significativos (será más difícil), (ii) la evaluación de la consistencia de los resultados, (iii) la robustez de la medida del efecto, (iv) la validez de los resultados, (v) dificulta la detección de sesgos

de publicación (Liberati et al. 2009). Además, el análisis por subgrupos y las técnicas de meta-regresión no se deben considerar cuando hay menos de 10 estudios incluidos en el meta-análisis (Berlin y Antman 1994, Higgins y Green 2011, Oxman y Guyatt 1992).

El Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) al incluir solo dos estudios en su síntesis cuantitativa es un claro ejemplo que nos permite ilustrar las limitaciones del meta-análisis cuando se incluyen pocos estudios.

En primer lugar, sólo se detectan diferencias estadísticamente significativas para una de las tres variables evaluadas (porcentaje de reducción de la anchura del defecto óseo). Al mismo tiempo, a pesar de la clara heterogeneidad clínica detectada entre estos dos estudios no se detectó heterogeneidad estadística para ninguna de las tres variables: cambios en la altura de hueso ($I^2=0$, $\tau=0$; Q test $p=0,749$), cambios en la anchura de hueso ($I^2=0$, $\tau=0$; Q test $p=0,973$) y supervivencia del implante ($I^2=0$, $\tau=0$; Q test $p=0,411$). Además al incluir pocos estudios con muestras diferentes se produce una falta de balance en los pesos relativos de cada par de estudios en la estimación global del efecto, lo que pudo afectar a la validez de los resultados. Por último, al poder incluir tan pocos estudios se decidió no realizar el análisis de sensibilidad por la poca información que esto nos aportaría.

A lo que podemos concluir que combinar pocos estudios en un meta-análisis implica una limitada potencia de las pruebas estadísticas para detectar diferencias. Si además de pocos, los estudios incluidos son de mala calidad y alto riesgo de sesgo, los resultados del meta-análisis se alejarán todavía más de la realidad. En este tipo de circunstancias la realización de un meta-análisis es cuestionable.

3. ¿Cuál es el peso específico que tiene la evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en los resultados obtenidos del meta-análisis?

La evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios primarios es una fase esencial de toda revisión sistemática (Liberati et al. 2009) y sus resultados tendrán que

tenerse en cuenta a la hora de la interpretar y aplicar los hallazgos de la revisión, ya que la probabilidad de que la estimación del efecto de un tratamiento se aproxime a la realidad depende, en parte, de la validez de los estudios incluidos en la revisión sistemática, además de la calidad del propio proceso de revisión.

Es importante evaluar la calidad de los estudios incluidos en una revisión y ver como esta valoración afecta a los resultados de su síntesis cualitativa ya que existe evidencia de que no seguir unos criterios de validez definidos “*a priori*” podría explicar porque estudios primarios sobre el mismo tema proporcionan resultados diferentes (Egger et al. 2003). Además, es bien sabido, que los estudios primarios con mala calidad tienden a sobreestimar los efectos del tratamiento evaluado en un 30-50% (Linde et al. 1999, Schulz et al. 1995). Por lo tanto, al combinar estos estudios de mala calidad en el meta-análisis podríamos estar potenciando todavía más la desviación de estos resultados de su efecto real.

La calidad metodológica de un estudio se refiere a lo mejor que los investigadores han podido hacer, es decir, hasta qué punto su diseño, realización, análisis y presentación de datos fueron apropiados para dar respuesta a una pregunta de investigación. Sin embargo, esto no significa que no existan potenciales fuentes de sesgo que haya que identificar y analizar por poder afectar a la validez de sus resultados. Por ello, hoy en día se prefiere hablar de la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en una revisión en vez de la evaluación de su calidad metodológica (Liberati et al. 2009).

Como hemos visto, en la actualidad, a la hora de publicar una revisión sistemática es un requisito incluir los resultados de la evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios incluidos para posteriormente determinar su riesgo de sesgo (Moher et al. 2009a) (Stroup et al. 2000), pero lo realmente útil sería disponer de una herramienta que nos permitiese incorporar esta valoración del riesgo de sesgo de los artículos incluidos en la interpretación de los resultados del meta-análisis ya que de ello depende la validez de las conclusiones de la revisión sistemática y por tanto su

utilidad. No tiene sentido evaluar la calidad de los estudios individuales si no se estudia como ésta afecta a los resultados (de Craen et al. 2005) de su síntesis cuantitativa.

En los últimos 20 años la investigación en términos de calidad se ha centrado en:

1. Qué componente individual de calidad es predictivo de resultados válidos por reducir el riesgo de sesgo.
2. Qué estrategia es mejor para la evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.
3. Si se presentan o no los datos de calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el propio artículo de revisión.

Sin embargo, menos atención se ha dado al impacto de la calidad y el riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del meta-análisis y en cómo incorporar dichos resultados.

Como comentábamos en la introducción, diferentes métodos se han propuesto para evaluar la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los artículos incluidos. Entre ellos encontramos la evaluación de componentes individuales de calidad y el uso de escalas o listas que otorgan una puntuación resumen a cada estudio.

En cuanto a los componentes individuales, existe evidencia empírica que apoya una asociación fuerte entre el ocultamiento de la asignación y un diseño a doble ciego con los efectos del tratamiento (Egger et al. 2003), es decir, se tiende a exagerar la estimación del efecto cuando el ocultamiento de la asignación es inadecuado o incierto o no hay cegamiento (Wood et al. 2008). Se consideran también relevantes por poder sesgar la estimación del efecto de una intervención la generación de la secuencia de aleatorización, los datos de resultados incompletos y el informe selectivo de resultados (Higgins et al. 2011).

En cuanto a las escalas y listas se han descrito múltiples opciones que se han ido empleando a lo largo de los años (Moher et al. 1995). Sin embargo estas herramientas han sido ampliamente criticadas por considerar que no evalúan la calidad del estudio

en sí mismo sino que lo que realmente evalúan son aspectos en la calidad de presentación de los datos. Tanto consideraciones teóricas (Greenland y O'Rourke 2001) como empíricas (Juni et al. 1999) sugieren que las asociaciones de las diferentes escalas con las estimaciones del efecto de la intervención son inconsistentes e impredecibles. Por ello, en la actualidad la mayoría de autores recomienda no usarlas y se prefiere evaluar la calidad metodológica y riesgo de sesgo a través de componentes individuales, que si han demostrado buena evidencia empírica y quizás bases clínicas algo más fuertes (de Mata Donado Campos 2006, Egger et al. 2003, Higgins et al. 2011, Wood et al. 2008). Tal sería el caso de la herramienta para evaluar el riesgo de sesgo propuesto por la Cochrane (Higgins et al. 2011) que es una de las que más se emplea en la actualidad (Liberati et al. 2009).

A pesar de la importancia que sabemos que tiene a día de hoy hacer y presentar los resultados del análisis crítico de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en una revisión, las encuestas que lo han evaluado revelan que no ha sido una práctica muy frecuente. Por ejemplo, Moher et al. 1999 observó que solo la mitad de las revisiones publicadas entre 1977 y 1995 presentaban datos de calidad de los estudios incluidos (Moher et al. 1999). Afortunadamente, esta situación ha mejorado según revelan encuestas posteriores publicadas en 2005, donde se observó que el 100% de las revisiones Cochrane y el 67% de las revisiones no Cochrane presentaban dichos datos. Sin embargo solo el 50% y el 64% respectivamente incorporaron los resultados de la evaluación de calidad en sus resultados (de Craen et al. 2005). Probablemente esta mejora se deba a la expansión de la colaboración Cochrane y a la aparición de las guías de cómo hay que presentar los datos de una revisión (Moher et al. 2009a, Stroup et al. 2000). La diferencia que hay en la presentación de datos de calidad entre las revisiones Cochrane y no Cochrane probablemente se deba a las diferencias en políticas editoriales y falta de espacio físico en las revistas no electrónicas. Incluso en la actualidad se está limitando el espacio en las fuentes electrónicas lo que lleva a los autores a no enviar datos de calidad por no considerarlos tan importantes como otros de sus resultados, lo que es un reflejo de una mala práctica investigadora.

Al mismo tiempo, se ha hipotetizado que los motivos por los que los autores pueden no incorporar la evaluación de calidad en sus resultados puede ser (i) por no saber que tienen que hacerlo, lo cual a día de hoy es cuestionable (ii) por no saber cómo tienen que hacerlo, (iii) porque decidan no hacerlo al considerarlo un procedimiento engorroso que aporta poca información adicional (iv) por considerar que su incorporación complica todavía más la interpretación de resultados (v) o, por último, porque, a pesar de haber hecho el análisis, deciden no comentarlo en el artículo ya que al incorporar los resultados de calidad en el análisis de datos, éstos no cambiaron en dirección, magnitud o significación estadística (de Craen et al. 2005).

Existen diversas técnicas para evaluar el impacto de la calidad y riesgo de sesgo de los artículos individuales en los resultados del meta-análisis:

1. Eliminar los estudios que no cumplen unos estándares mínimos de calidad del meta-análisis, es decir, solo incluir los estudios de buena calidad en la síntesis estadística. Es lo que recomienda el grupo Cochrane (Higgins y Green 2011).
2. Hacer un análisis por subgrupos con la calidad como factor de estratificación. Se hace a la vez el meta-análisis de los estudios con buena y mala calidad y se ve como cambia el estimador común.
3. Usar una puntuación de calidad como factor o peso en un meta-análisis acumulativo o meta-regresión. Los estudios se ordenan por calidad y sirve para ver como cambia el estimador común en función de la calidad.
4. Evaluar como de robustos son los resultados realizando un análisis de sensibilidad dependiendo de varios componentes de calidad.

Como hemos visto el problema es que en la mayoría de los casos estas estrategias no se utilizan y los resultados de la evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los artículos incluidos solo se discuten de forma cualitativa (de Craen et al. 2005). En el caso de ponerse en práctica, la estrategia más frecuentemente empleada por los revisores suele ser o bien excluir del análisis los resultados de mala calidad (Higgins y Green 2011) o bien hacer un análisis de sensibilidad (Moja et al. 2005).

Es importante resaltar que estas estrategias están sujetas a una serie de limitaciones.

Como hemos comentado en el apartado anterior, el análisis por subgrupos y las técnicas de meta-regresión no se deben considerar cuando hay menos de diez estudios incluidos en el meta-análisis (Higgins y Green 2011, Oxman y Guyatt 1992, Berlin y Antman 1994). Por su parte, los análisis de sensibilidad tampoco aportan mucha información cuando hay pocos estudios. Por lo tanto, podríamos decir que para ver como la calidad afecta a los resultados necesitamos un número suficiente de estudios y de calidad diferente.

En el caso concreto de las tres revisiones (Figuro et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b) incluidas en la presente tesis no se pudo realizar ninguna de las estrategias mencionadas para ver como la evaluación calidad de los estudios influye en los resultados ya que prácticamente todos los estudios incluidos en cada una de las tres revisiones fueron considerados de mala calidad y alto riesgo de sesgo. Además, en dos de ellas (Figuro et al. 2017, Sanz et al. 2012b) el número de artículos que podían combinarse en el meta-análisis para cada intervención era escaso (menos de diez).

De lo revisado, parece evidente que hace falta mejorar en el campo de la incorporación de los resultados de la valoración de la calidad y riesgo de sesgo de los estudio incluidos en los resultados del meta-análisis ya que las estrategias actuales para investigar este aspecto se emplean de forma indirecta, es decir, no son herramientas específicamente diseñadas para ello. Es justo esto lo que verdaderamente es necesario y nos permitiría avanzar en este campo, la creación y validación de herramientas diseñadas para incorporar dicha valoración en los resultados del meta-análisis y por lo tanto saber la validez real de los efectos de las diferentes intervenciones lo que pueda ayudar a tomar decisiones clínicas.

En vista de lo anteriormente comentado, podemos recomendar que los esfuerzos en la actualidad se centren en:

1. Diseñar, realizar y presentar los datos de estudios primarios minimizando sesgos, es decir conseguir buenos estudios primarios cuyos resultados reflejen el efecto real de las intervenciones que estudian.

2. Presentar los datos de calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas siguiendo las recomendaciones según el tipo de estudio a evaluar (Moher et al. 2009a, Stroup et al. 2000).
3. Empleando herramientas que evalúen componentes individuales de calidad que hayan demostrado una buena evidencia empírica, como por ejemplo la herramienta propuesta por Cochrane (Higgins et al. 2011) para ensayos clínicos aleatorizados o una modificación de la escala Newcastle-Ottawa en el caso de estudios observacionales (Wells et al. 2011).
4. Emplear las estrategias disponibles hasta el momento siempre que sea posible para intentar analizar como la calidad y riesgo de sesgo de los artículos incluidos afecta a los resultados del meta-análisis.
5. Animar a los estadísticos a estudiar este campo y crear y validar herramientas que permitan analizar el impacto real de las diferencias en la valoración de la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos en los resultados del meta-análisis.

4. ¿Cuál es la utilidad clínica de la información obtenida?

De los resultados de una revisión sistemática se busca, fundamentalmente, extraer conclusiones para ayudar al clínico en la toma de decisiones ante un problema. No dar suficiente atención a la calidad de la evidencia procedente de dicha revisión puede tener consecuencias que hagan que los clínicos actúen en detrimento de sus pacientes. Por ello, es importante conocer la calidad del conjunto de los estudios individuales incluidos en su síntesis y ver la fuerza con la que pueden hacerse las diferentes recomendaciones para su aplicación clínica. Para ayudarnos en esta tarea existe lo que se conoce como el enfoque GRADE (Guyatt et al. 2011).

La calidad del conjunto de los estudios que se combinan en un meta-análisis puede definirse como el grado en el cual es posible confiar en que una estimación del efecto o asociación están cerca de la magnitud específica de interés. Por tanto, la calidad del

conjunto de estudios incluye, no solo, la consideración del riesgo de sesgo dentro del estudio (calidad metodológica), sino también, la direccionalidad de las pruebas, la heterogeneidad, la precisión de las estimaciones del efecto y el riesgo de sesgo de publicación. El sistema vincula una evaluación de la calidad del conjunto de las pruebas para cada resultado individual.

Los factores que se han propuesto (Guyatt et al. 2011) como posibles candidatos para disminuir el nivel de calidad de un conjunto de estudios incluidos en una revisión son:

1. Las limitaciones en el diseño e implementación de los estudios disponibles que indican una alta probabilidad de sesgo que debilita de manera importante la confianza de estos resultados ya que es probable que den lugar a una información sesgada del efecto de la intervención.
2. La falta de direccionalidad de las pruebas. Confiamos más en los resultados cuando hay evidencia directa, es decir, que compare de forma directa las intervenciones y poblaciones en las que estamos interesados y las variables respuesta importantes para los pacientes.
3. La heterogeneidad estadística inexplicada o inconsistencia de los resultados. Se manifiesta en que los efectos observados de la intervención son más diferentes entre sí de lo que cabría esperar solo por el error aleatorio (azar).
4. La imprecisión de los resultados (intervalos de confianza amplios).
Los límites superior e inferior del intervalo de confianza así como su amplitud nos informan del grado de precisión de la estimación del efecto promedio en la población. Cuanto más estrecho es el intervalo de confianza obtenido mayor será la precisión de la estimación del efecto (Catalá-López y Tobías 2014).
5. Una alta probabilidad de sesgo de publicación.

Los resultados de la evaluación de la calidad de las tres revisiones sistemáticas a través del enfoque GRADE se recoge en las **Tablas 11a, 11b y 11c**. Tras considerar los factores

que podrían disminuir la calidad del conjunto de los estudios que se incluyen en las diferentes revisiones se puede decir que la calidad de la evidencia procedente de las tres revisiones incluidas en la tesis doctoral (Figueró et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b) es baja o muy baja (Sanz et al. 2012b). Esto significa que confiamos entre poco y muy poco en la estimación del efecto obtenido de la combinación estadística de los resultados de los estudios incluidos en la revisión.

La peor parada es el Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) de protocolos de colocación de implantes ya que incluye un número muy limitado de estudios ($n=2$), solo uno es un ensayo clínico aleatorizado mientras que el otro es un estudio de cohortes prospectivas y ambos con mala calidad metodológica y alto riesgo de sesgo. Al mismo tiempo, los intervalos de confianza de los resultados del meta-análisis son muy amplios para todas las variables, lo cual refleja su imprecisión:

- diferencia en la media ponderada para cambios en la altura de hueso:
13,11% ; IC 95% (3,83;22,4); $p=0,057$
- diferencia en la media ponderada para cambios en la anchura de hueso:
19,85% ; IC 95% (13,93;25,75); $p=0,000$
- supervivencia del implante: RR= 1,01; IC 95% (0,95;1,08); $p=0,698$

Además la falta de balance en el peso relativo de cada par de estudios combinados es otro factor que puede haber afectado a la validez del meta-análisis ya que el número de implantes en el estudio de cohortes casi dobla el número de implantes del ensayo clínico. A pesar de no detectarse heterogeneidad estadística, probablemente por la poca potencia del estadístico Q (Cornwell 1993) y la amplia incertidumbre que sufre el índice I^2 cuando se incluyen pocos estudios en el meta-análisis (Higgins et al. 2003, Huedo-Medina et al. 2006) se detecta una importante heterogeneidad clínica en cuanto a las definiciones de los grupos de estudio y variables evaluadas. Por ser inclusivos en la revisión, se aceptó diferente rango de semanas en el periodo de cicatrización post-extracción dentro del grupo de colocación temprana (1 día hasta 8 semanas) y no estrictamente las seis a ocho semanas que establece el protocolo de Hammerle y cols. (Hammerle et al. 2004). Por todo ello, la calidad de la evidencia procedente de esta revisión es mala.

En el Artículo #2 de antimicrobianos locales (Matesanz-Pérez et al. 2013) se incluyen muchos estudios en el meta-análisis ($n=41$), la mayoría ensayos clínicos controlados, y solo dos presentan riesgo de sesgo bajo (Eickholz et al. 2002, Sakellari et al. 2010). Se detecta una importante heterogeneidad clínica y estadística que en algunos casos pudo explicarse al hacer el análisis por subgrupos. Tal es el caso de la minociclina para la variable nivel de inserción clínico donde el diseño del estudio (a boca partida) explicó la fuente de heterogeneidad estadística. En otros casos no fue así como en el grupo de tetraciclinas donde no pudo explicarse estadísticamente la heterogeneidad detectada, sin embargo las diferencias entre los estudios en cuanto a las definiciones de severidad de enfermedad, la condición de fumador y determinados aspectos relacionados con las intervenciones podrían explicarla. Se detectaron intervalos de confianza muy amplios en los resultados del meta-análisis para todas las variables evaluadas en el grupo de fibras de tetraciclina pero sobre todo para la variable sangrado al sondaje (media ponderada: -24,948; IC 95% (-43,077;-6,818) $p=0,007$). No se detectó sesgo de publicación. Por todo ello la calidad de la evidencia procedente de esta revisión es mala.

En el Artículo #3 de manejo simultáneo de caries y gingivitis (Figueró et al. 2017) al tener un objetivo tan amplio solo pocos estudios pueden combinarse en el meta-análisis para cada tipo de intervención. La calidad metodológica de la mayoría de los estudios incluidos fue valorada con un alto o incierto riesgo de sesgo. Además de pocos y de calidad cuestionable, la mayoría son antiguos de los años 70 y 80, cuando la prevalencia de caries era superior a la que hay en la actualidad (Frencken et al. 2017, Kassebaum et al. 2015, Marthaler 2004). No se observa imprecisión relevante en los intervalos de confianza y no se detecta sesgo de publicación. Por todo ello, la calidad de la evidencia procedente de esta revisión es mala.

Tras el análisis de la calidad de la evidencia procedente de estas tres revisiones podemos concluir que tenemos poca confianza en que los resultados obtenidos del meta-análisis reflejen la estimación real del efecto de las diferentes intervenciones evaluadas y por lo tanto la fuerza de recomendaciones clínicas que podemos hacer

según GRADE (Andrews et al. 2013) es débil y probablemente solo sean útiles para ayudar a los investigadores a tomar decisiones informadas acerca de estudios futuros y que características deben tener.

En la primera (Sanz et al. 2012b), al incluir muy pocos estudios los estadísticos normalmente no tienen potencia suficiente para detectar diferencias significativas por una amplia dispersión de los datos. Por ello, hacen falta más estudios clínicos aleatorizados de calidad, bien dimensionados y con suficiente seguimiento.

En la segunda (Matesanz-Pérez et al. 2013) el problema principal es la cantidad excesiva de artículos incluidos que resultan en una importante heterogeneidad clínica y estadística. El problema radica que en un caso como este en el que mezclamos datos procedentes de estudios con claras diferencias hay que hacer asunciones tan grandes que aunque hagamos estudio por subgrupos, no somos capaces, en algunos casos de explicar las causas de la heterogeneidad. Por ello, hacen falta más ensayos clínicos aleatorizados más homogéneos en cuanto a su diseño que proporcionen información detallada de la población de estudio (definición de periodontitis y condición de fumador), de la calidad de las intervenciones y que cuiden no solo la calidad en su diseño si no también la calidad de presentación de sus datos.

En la última revisión (Figuro et al. 2017), el objetivo es tan amplio que se encuentran muy pocos estudios para cada intervención y además son heterogéneos clínica y estadísticamente. Al mismo tiempo, al ser antiguos sus resultados pueden no reflejar la realidad actual. Por ello, hacen falta ensayos clínicos aleatorizados de calidad que valoren la eficacia de intervenciones de control mecánico y químico de placa en la actualidad.

Fortalezas de la investigación

A pesar de las limitaciones de estas revisiones, ampliamente descritas a lo largo de esta discusión, es pertinente también remarcar sus fortalezas.

En primer lugar cabe resaltar, que son revisiones que tratan de temas clínicos relevantes en el campo de la periodoncia y los implantes dentales. Como serán de relevantes que, como hemos comentado, son revisiones por encargo de grupos de expertos para debatir sus resultados en reuniones anuales.

Al mismo tiempo, se realizó un esfuerzo muy importante por parte de todo el equipo involucrado en estas revisiones (Figueró et al. 2017, Matesanz-Pérez et al. 2013, Sanz et al. 2012b) tanto en el diseño del protocolo “*a priori*” como en cada una de sus fases como reflejan los resultados de calidad de presentación de informe según la guía PRISMA (ver **Tabla 10**). El motivo por el que la búsqueda resultó ser más exhaustiva en el caso de la revisión de antimicrobianos locales (Matesanz-Pérez et al. 2013) que en las otras dos fue fundamentalmente por un tema de tiempo. En el caso de las revisiones por encargo, a pesar de presentar mayor valor a nuestro parecer por la relevancia clínica de los temas que tratan, están sujetas a una importante restricción temporal. Normalmente hay un periodo máximo de 6 meses para diseñar el protocolo de revisión, realizar sus diferentes fases y redactar el artículo por lo que es comprensible que tenga que restringirse más la búsqueda y se vaya a las bases electrónicas más frecuentemente empleadas. En este aspecto y según los resultados (ver **Tablas 8 y 9**) de las herramientas AMSTAR (Shea et al. 2009) y ROBIS (Whiting et al. 2016) la que sale peor parada es la última revisión publicada (Figueró et al. 2017) ya que es en la que se dispuso menos tiempo para hacerla y se asumió este posible sesgo en la identificación de potenciales estudios a incluir que posteriormente no fue detectado por el test de regresión lineal de Egger (Egger y Smith 1998) para la variable de respuesta principal [$t = -0,16$; 95% CI (-14,18;12,37); $p = 0.879$].

En todas las revisiones, la búsqueda y selección de los estudios, la extracción de datos y el análisis de calidad se realizaron por duplicado y la falta de acuerdo se resolvió o bien por un tercero o bien dialogando. Los valores de la concordancia inter-observador medidos a través del índice kappa en los estudios incluidos en las revisiones son 0,93 (Sanz et al. 2012b) 0,69 (Matesanz-Pérez et al. 2013) y 0,41 (Figueró et al. 2017) y reflejan una concordancia muy buena, buena y moderada respectivamente.

Se identificaron varios artículos publicados procedentes de la misma investigación en las tres revisiones y para el análisis estadístico se emplearon los datos más completos. De no haberse identificado, se habría incorporado un sesgo de publicación múltiple a los resultados de las tres revisiones.

En los casos en los que faltaban datos, y para reducir el sesgo de publicación selectiva, se contactó con los autores, se realizaron transformaciones estadísticas o se extrajeron datos de algunas gráficas cuando no los datos numéricos no estaban disponibles. Se tuvo que recurrir a estas tres estrategias sobre todo en el Artículo #2 de antimicrobianos locales (Matesanz-Pérez et al. 2013).

Se ha intentado explicar la heterogeneidad de forma estadística a través de análisis por subgrupos en el Artículo #2 de antimicrobianos locales (Matesanz-Pérez et al. 2013) y en varios casos se explicó o por el periodo de seguimiento o por el diseño del estudio. En los tres casos se reconocen las limitaciones más relevantes que afectan a cada estudio no centrándose solo en resaltar la significación estadística y se remarca que las conclusiones deben interpretarse con cautela por la mala calidad de la evidencia de la que proceden.

En las tres revisiones se hace evidente la necesidad de más ensayos clínicos de calidad, por lo que estos temas por su relevancia podrían inspirar a otros investigadores y llevarles a centrar sus esfuerzos en el diseño de futuros estudios.

Ninguna de las tres revisiones recibió ningún tipo de financiación ni privada ni pública, a pesar de que todas ellas incluyeran estudios financiados, aunque dos de ellas se realizaran bajo el amparo de instituciones sin ánimo de lucro: Osteology Foundation (Artículo #1) (Sanz et al. 2012b) y Federación Europea de Periodoncia (Artículo #3) (Figuerro et al. 2017).

Además de las fortalezas de las revisiones sistemáticas es pertinente resaltar las de la presente tesis doctoral *per sé*, ya que se ha intentado hacer un análisis crítico lo más objetivo posible a través de varias herramientas específicamente diseñadas para

evaluar la calidad metodológica (AMSTAR), riesgo de sesgo (ROBIS) y calidad de la evidencia de revisiones sistemáticas (GRADE).

VIII. CONCLUSIONES

El análisis crítico de estas tres revisiones pone en duda que sus resultados representen el efecto real de las intervenciones que evalúan y, por lo tanto, que puedan ponerse en práctica sin reservas, debido a importantes limitaciones detectadas, fundamentalmente, en cuanto a la cantidad, calidad y riesgo de sesgo de los artículos incluidos.

La calidad de la evidencia que procede de una revisión sistemática con pocos estudios de mala calidad es muy baja, el riesgo de sesgo elevado y las recomendaciones clínicas que se pueden hacer son débiles. La justificación de combinar estadísticamente datos procedentes de pocos estudios con alto riesgo de sesgo no parece coherente debido a la poca potencia de las pruebas estadísticas en estos casos y a la poca validez de los resultados obtenidos.

La calidad de la evidencia que procede de una revisión sistemática con muchos estudios muy heterogéneos y de mala calidad es baja, el riesgo de sesgo elevado y las recomendaciones clínicas que se pueden hacer son débiles. La combinación estadística de muchos estudios con claras diferencias metodológicas resultará en una importante heterogeneidad que, en muchas ocasiones, no podrá ser explicada con certeza desde el punto de vista estadístico, lo cual dificultará la interpretación de los resultados obtenidos, su validez y su utilidad clínica.

La calidad de la evidencia que procede de una revisión con objetivos muy amplios y pocos artículos antiguos para cada intervención es baja, el riesgo de sesgo alto y las recomendaciones clínicas que se pueden hacer son débiles. Sus resultados pueden no ser reflejo de la realidad actual y es posible que sean más fiables los resultados que procedan de revisiones con objetivos más concretos.

IX. REFERENCIAS

- Adriaens, P. A. (1989) Bacterial invasion in periodontitis, is it important in periodontal treatment? *Revue Belge de Medecine Dentaire* **44**, 9-30.
- Akobeng, A. K. (2005) Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood* **90**, 837-840.
- Al-Namankany, A. A., Ashley, P., Moles, D. R. & Parekh, S. (2009) Assessment of the quality of reporting of randomized clinical trials in paediatric dentistry journals. *International Journal of Paediatric Dentistry* **19**, 318-324.
- Albrektsson, T. & Donos, N. (2012) Implant survival and complications. The Third EAO consensus conference 2012. *Clinical Oral Implants Research* **23**, 63-65.
- Andlaw, R. J. & Tucker, G. J. (1975) A dentifrice containing 0.8 per cent sodium monofluorophosphate in an aluminium oxide trihydrate base. A 3-year clinical trial. *British Dental Journal* **138**, 426-432.
- Andrews, J. C., Schunemann, H. J., Oxman, A. D., Pottie, K., Meerpohl, J. J., Coello, P. A., Rind, D., Montori, V. M., Brito, J. P., Norris, S., Elbarbary, M., Post, P., Nasser, M., Shukla, V., Jaeschke, R., Brozek, J., Djulbegovic, B. & Guyatt, G. (2013) GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of Clinical Epidemiology* **66**, 726-735.
- Araujo, M. G. & Lindhe, J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 212-218.
- Armitage, G. C. (1999) Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Annals of Periodontology* **4**, 1-6.
- Asgharpour, M., Villarreal, S., Schummers, L., Hutcheon, J., Shaw, D. & Norman, W. V. (2017) Inter-pregnancy interval and pregnancy outcomes among women with delayed childbearing: protocol for a systematic review. *Systematic Reviews* **6**, 75.
- Ashley, F. P. & Sainsbury, R. H. (1981) The effect of a school-based plaque control programme on caries and gingivitis. A 3-year study in 11 to 14-year-old girls. *British Dental Journal* **150**, 41-45.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1974) The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. *Journal of Clinical Periodontology* **1**, 126-138.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1975) Effect of fluoride on gingivitis and dental caries in a preventive program based on plaque control. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 156-160.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Waseby, J. (1976) The effect of various plaque control measures on gingivitis and caries in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **4**, 232-239.
- Axelsson, S., Soder, B., Nordenram, G., Petersson, L. G., Dahlgren, H., Norlund, A., Kallestal, C., Mejare, I., Lingstrom, P., Lagerlof, F., Holm, A. K. & Twetman, S. (2004) Effect of combined caries-preventive methods: a systematic review of controlled clinical trials. *Acta Odontologica Scandinavica* **62**, 163-169.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1981) Effect of nonsurgical periodontal therapy. I. Moderately advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **8**, 57-72.

- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1984a) Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 63-76.
- Badersten, A., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1984b) Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *Journal of Clinical Periodontology* **11**, 114-124.
- Ballesteros, J. (2006) Investigación experimental contra observacional II. En: *Revisiones Sistemáticas en las ciencias de la vida El concepto de salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica*, (eds.) J. L. R. Martín, A. Tobías Garcés & T. Seoane Pillado, pp. 81-98. FISCAM.
- Barbateskovic, M., Larsen, L. K., Oxenboll-Collet, M., Jakobsen, J. C., Perner, A. & Wetterslev, J. (2016) Pharmacological interventions for delirium in intensive care patients: a protocol for an overview of reviews. *Systematic Reviews* **5**, 211.
- Barbato, L., Kalemaj, Z., Buti, J., Baccini, M., La Marca, M., Duvina, M. & Tonelli, P. (2016) Effect of Surgical Intervention for Removal of Mandibular Third Molar on Periodontal Healing of Adjacent Mandibular Second Molar: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Journal of Periodontology* **87**, 291-302.
- Bartolucci, A. A. & Hillegass, W. B. (2010) Overview, strenghts, and limitations of systematic reviews and metaanalysis. En: *Evidence-based Practice: Towards Optimizing Clinical Outcomes*, (eds.) F. Chiappelli, X. M. Caldeira Brant, N. Neagos, O. O. Oluwadara & M. H. Ramchandani, pp. 17-33. Berlin.
- Berlin, J. A. & Antman, E. M. (1994) Advantages and limitations of metaanalytic regressions of clinical trials data. *The Online Journal of Current Clinical Trials* **Doc**, 134.
- Bero, L. A., Grilli, R., Grimshaw, J. M., Harvey, E., Oxman, A. D. & Thomson, M. A. (1998) Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane Effective Practice and Organization of Care Review Group. *BMJ* **317**, 465-468.
- Bonfill Cosp, X., Urrútia Cuchí, G. & Pardo Pardo, J. (2006) Las revisiones sistemáticas desde la Colaboración Cochrane. En: *Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida El concepto de Salud a través de la Evidencia Científica*, (eds.) J. L. R. Martín, A. Tobías Garcés & T. Seoane Pillado, pp. 41-46. FISCAM.
- Bonito, A. J., Lux, L. & Lohr, K. N. (2005) Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *Journal of Periodontology* **76**, 1227-1236.
- Bratton, D. J., Gaisl, T., Schlatzer, C. & Kohler, M. (2015) Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* **3**, 869-878.
- Bravo Pérez, M., Almerich Silla, J. M., Ausina Márquez, V., Avilés Gutiérrez, P., Blanco González, J. M., Canorea Díaz, E., Casals Peidró, E., Gómez Santos, G., Hita Iglesias, C., Llodra Calvo, J. C., Monge Tàpies, M., Montiel Company, J. M., Palmer Vich, P. J. & Sainz Ruiz, C. (2016) Encuesta de Salud Oral en España 2015. *Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España* **21**, 8-48.

- Brax, H., Fadlallah, R., Al-Khaled, L., Kahale, L. A., Nas, H., El-Jardali, F. & Akl, E. A. (2017) Association between physicians' interaction with pharmaceutical companies and their clinical practices: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **12**, e0175493.
- Cairo, F., Pagliaro, U., Buti, J., Baccini, M., Graziani, F., Tonelli, P., Pagavino, G. & Tonetti, M. S. (2016) Root coverage procedures improve patient aesthetics. A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **43**, 965-975.
- Cairo, F., Sanz, I., Matesanz, P., Nieri, M. & Pagliaro, U. (2012) Quality of reporting of randomized clinical trials in implant dentistry. A systematic review on critical aspects in design, outcome assessment and clinical relevance. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 81-107.
- Cardaropoli, G., Araujo, M. & Lindhe, J. (2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* **30**, 809-818.
- Catalá-López, F. & Tobías, A. (2014) Meta-analysis of randomized trials, heterogeneity and prediction intervals. *Medicina Clinica* **142**, 270-274.
- Catalá-López, F., Tobías, A., Cameron, C., Moher, D. & Hutton, B. (2014) Network meta-analysis for comparing treatment effects of multiple interventions: an introduction. *Rheumatology International* **34**, 1489-1496.
- Chapple, I. L. & Genco, R. (2013) Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, S106-S112.
- Chapple, I. L., Van der Weijden, F., Doerfer, C., Herrera, D., Shapira, L., Polak, D., Madianos, P., Louropoulou, A., Machtei, E., Donos, N., Greenwell, H., Van Winkelhoff, A. J., Eren Kuru, B., Arweiler, N., Teughels, W., Aimetti, M., Molina, A., Montero, E. & Graziani, F. (2015) Primary prevention of periodontitis: managing gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* **42** S71-S76.
- Chen, S. T., Wilson, T. G., Jr. & Hammerle, C. H. (2004) Immediate or early placement of implants following tooth extraction: review of biologic basis, clinical procedures, and outcomes. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **19**, 12-25.
- Cochrane Methods. Comparing multiples interventions. Addressing multiple interventions in Cochrane Overviews of Reviews. 16/04/2017 [Fecha de consulta: 20/03/2017]. Disponible en: <http://methods.cochrane.org/cmi/addressing-multiple-interventions-cochrane-overviews-reviews>
- Cook, D. J., Sackett, D. L. & Spitzer, W. O. (1995) Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* **48**, 167-171.
- Cornwell, J. M. (1993) Monte carlo comparisons of three tests for homogeneity of independent correlations. *Educational and Psychological Measurement* **53**, 605-618.
- Cortellini, P. & Bowers, G. M. (1995) Periodontal regeneration of intrabony defects: an evidence-based treatment approach. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **15**, 128-145.

- Cosyn, J. & De Rouck, T. (2009) Aesthetic outcome of single-tooth implant restorations following early implant placement and guided bone regeneration: crown and soft tissue dimensions compared with contralateral teeth. *Clinical Oral Implants Research* **20**, 1063-1069.
- de Craen, A. J., van Vliet, H. A. & Helmerhorst, F. M. (2005) An analysis of systematic reviews indicated low incorporation of results from clinical trial quality assessment. *Journal of Clinical Epidemiology* **58**, 311-313.
- de Mata Donado Campos, J. (2006) Investigación experimental control observacional I. En: *Revisiones Sistemáticas en las ciencias de la vida El concepto de Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica*, pp. 55-68. FISCAM.
- De-Deus, G. & Canabarro, A. (2017) Strength of recommendation for single-visit root canal treatment: grading the body of the evidence using a patient-centred approach. *International Endodontic Journal* **50**, 251-259.
- DerSimonian, R. & Laird, N. (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* **7**, 177-188.
- Dixon, E., Hameed, M., Sutherland, F., Cook, D. J. & Doig, C. (2005) Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Annals of Surgery* **241**, 450-459.
- Dombrowski, S. U., Campbell, P., Frost, H., Pollock, A., McLellan, J., MacGillivray, S., Gavine, A., Maxwell, M., O'Carroll, R., Cheyne, H., Presseau, J. & Williams, B. (2016) Interventions for sustained healthcare professional behaviour change: a protocol for an overview of reviews. *Systematic Reviews* **5**, 173.
- Easterbrook, P. J., Berlin, J. A., Gopalan, R. & Matthews, D. R. (1991) Publication bias in clinical research. *Lancet* **337**, 867-872.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M. & Minder, C. (1997a) Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* **315**, 629-634.
- Egger, M., Juni, P., Bartlett, C., Holenstein, F. & Sterne, J. (2003) How important are comprehensive literature searches and the assessment of trial quality in systematic reviews? Empirical study. *Health Technology Assessment* **7**, 1-76.
- Egger, M. & Smith, G. D. (1998) Bias in location and selection of studies. *BMJ* **316**, 61-66.
- Egger, M., Zellweger-Zahner, T., Schneider, M., Junker, C., Lengeler, C. & Antes, G. (1997b) Language bias in randomised controlled trials published in English and German. *Lancet* **350**, 326-329.
- Eickholz, P., Kim, T. S., Burklin, T., Schacher, B., Renggli, H. H., Schaecken, M. T., Holle, R., Kubler, A. & Ratka-Kruger, P. (2002) Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 108-117.
- Ekstrand, K. R., Poulsen, J. E., Hede, B., Twetman, S., Qvist, V. & Ellwood, R. P. (2013) A randomized clinical trial of the anti-caries efficacy of 5,000 compared to 1,450 ppm fluoridated toothpaste on root caries lesions in elderly disabled nursing home residents. *Caries Research* **47**, 391-398.
- Elshiyab, S. H., Nawafleh, N. & George, R. (2017) Survival and testing parameters of zirconia-based crowns under cyclic loading in an aqueous environment: A systematic review [WWW document]. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12261/abstract> [Fecha de consulta: 01/04/17]

- Escribano, M., Figuero, E., Martin, C., Tobias, A., Serrano, J., Roldan, S. & Herrera, D. (2016) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents: a systematic review and network meta-analyses of the Turesky modification of the Quigley and Hein plaque index. *Journal of Clinical Periodontology* **43**, 1059-1073.
- Espallargues i Carreras, M. & Tebé Cordoní, C. (2006) Qué resultados combinar y cómo combinarlos. En: *Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida El concepto de Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica*, (eds.) J. L. R. Martín, A. Tobías Garcés & T. Seoane Pillado, pp. 173-188. FISCAM.
- Esposito, M., Grusovin, M. G., Polyzos, I. P., Felice, P. & Worthington, H. V. (2010) Timing of implant placement after tooth extraction: immediate, immediate-delayed or delayed implants? A Cochrane systematic review. *European Journal of Oral Implantology* **3**, 189-205.
- Esposito, M., Hirsch, J. M., Lekholm, U. & Thomsen, P. (1998) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences* **106**, 527-551.
- Faggion, C. M., Jr., Listl, S., Fruhauf, N., Chang, H. J. & Tu, Y. K. (2014) A systematic review and Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials on non-surgical treatments for peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology* **41**, 1015-1025.
- Faggion, C. M., Jr., Malaga, L., Monje, A., Trescher, A. L., Listl, S. & Alarcon, M. A. (2016) The 300 most cited articles published in periodontology [WWW document]. URL <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00784-016-1990-1> [Fecha de consulta: 30/03/2017]
- Feijoo, J. F., Limeres, J., Fernandez-Varela, M., Ramos, I. & Diz, P. (2014) The 100 most cited articles in dentistry. *Clinical Oral Investigations* **18**, 699-706.
- Fejerskov, O., Nyvad, B. & Kidd, E. (2015) Dental Caries: what is it? En: *Dental Caries The Disease and its Clinical Management*, (eds.) O. Fejerskov, B. Nyvad & E. Kidd, 3rd edition, pp. 7-10. Willey Blackwell.
- Fernandes, R. M., Cary, M., Duarte, G., Jesus, G., Alarcao, J., Torre, C., Costa, S., Costa, J. & Carneiro, A. V. (2017) Effectiveness of needle and syringe Programmes in people who inject drugs - An overview of systematic reviews. *BMC Public Health* **17**, 309.
- Figuero, E., Nobrega, D. F., Garcia-Gargallo, M., Tenuta, L. M., Herrera, D. & Carvalho, J. C. (2017) Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *Journal of Clinical Periodontology* **44**, S116-S134.
- Frencken, J. E., Sharma, P., Stenhouse, L., Green, D., Laverty, D. & Dietrich, T. (2017) Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis - a comprehensive review. *Journal of Clinical Periodontology* **44**, S94-S105.
- Fugazzotto, P. A. (2005) Success and failure rates of osseointegrated implants in function in regenerated bone for 72 to 133 months. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **20**, 77-83.
- Gabriel-Sánchez, R. & Pladevall-Vila, M. (1998) Evaluación de la evidencia en medicina: revisiones sistemáticas y meta-análisis. *Medicine* **7**, 4845-4851.
- García Alamino, J. M. (2006) Encontrando los estudios. En: *Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida: El concepto de Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica*, (eds.) J. L. R. Martín, A. Tobías Garcés & T. Seoane Pillado, pp. 135-144. FISCAM.

- Garg, A. X., Hackam, D. & Tonelli, M. (2008) Systematic review and meta-analysis: when one study is just not enough. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* **3**, 253-260.
- Gisbert, J. P. & Bonfil, X. (2004) Systematic reviews and meta-analyses: how should they be performed, evaluated and used? *Gastroenterología y Hepatología* **27**, 129-149.
- Glass, R. (1976) Primary, secondary, and meta-analysis of research. *Education and Research* **5**, 3-8.
- Graziani, F., Figuerro, E. & Herrera, D. (2012) Systematic review of quality of reporting, outcome measurements and methods to study efficacy of preventive and therapeutic approaches to peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 224-244.
- Graziani, F., Gennai, S., Roldan, S., Discepoli, N., Buti, J., Madianos, P. & Herrera, D. (2014) Efficacy of periodontal plastic procedures in the treatment of multiple gingival recessions. *Journal of Clinical Periodontology* **41**, S63-S76.
- Greco, T., Biondi-Zoccai, G., Saleh, O., Pasin, L., Cabrini, L., Zangrillo, A. & Landoni, G. (2015) The attractiveness of network meta-analysis: a comprehensive systematic and narrative review. *Heart, Lung and Vessels* **7**, 133-142.
- Greenland, S. & O'Rourke, K. (2001) On the bias produced by quality scores in meta-analysis, and a hierarchical view of proposed solutions. *Biostatistics* **2**, 463-471.
- Gupta, R., Pandit, N., Aggarwal, S. & Verma, A. (2008) Comparative evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline hyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. *The Journal of Contemporary Dental Practice* **9**, 25-32.
- Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., Norris, S., Falck-Ytter, Y., Glasziou, P., DeBeer, H., Jaeschke, R., Rind, D., Meerpohl, J., Dahm, P. & Schunemann, H. J. (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* **64**, 383-394.
- Haffajee, A. D., Cugini, M. A., Dibart, S., Smith, C., Kent, R. L., Jr. & Socransky, S. S. (1997) Clinical and microbiological features of subjects with adult periodontitis who responded poorly to scaling and root planing. *Journal of Clinical Periodontology* **24**, 767-776.
- Haider, B. A. & Bhutta, Z. A. (2017) Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **4**, CD004905.
- Hammerle, C. H., Chen, S. T. & Wilson, T. G. (2004) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding the placement of implants in extraction sockets. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **19**, 26-28.
- Hamp, S. E. & Johansson, L. A. (1982) Dental prophylaxis for youths in their late teens. I. Clinical effect of different preventive regimes on oral hygiene, gingivitis and dental caries. *Journal of Clinical Periodontology* **9**, 22-34.
- Hanes, P. J. & Purvis, J. P. (2003) Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Annals of Periodontology* **8**, 79-98.
- Harbour, R. & Miller, J. (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* **323**, 334-336.

- Harrison, J. E. (2003) Clinical trials in orthodontics II: assessment of the quality of reporting of clinical trials published in three orthodontic journals between 1989 and 1998. *Journal of Orthodontics* **30**, 309-315.
- Hasuike, A., Iguchi, S., Suzuki, D., Kawano, E. & Sato, S. (2017) Systematic review and assessment of systematic reviews examining the effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with diabetes. *Medina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* **22**, e167-e176.
- Hemels, M. E., Vicente, C., Sadri, H., Masson, M. J. & Einarson, T. R. (2004) Quality assessment of meta-analyses of RCTs of pharmacotherapy in major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion* **20**, 477-484.
- Herrera, D., Alonso, B., Leon, R., Roldan, S. & Sanz, M. (2008) Antimicrobial therapy in periodontitis: the use of systemic antimicrobials against the subgingival biofilm. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 45-66.
- Herrera, D., Sanz, M., Jepsen, S., Needleman, I. & Roldan, S. (2002) A systematic review on the effect of systemic antimicrobials as an adjunct to scaling and root planing in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 136-159.
- Higgins, J. & Green, S. (2011) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration.
- Higgins, J. P., Altman, D. G., Gotzsche, P. C., Juni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L. & Sterne, J. A. (2011) The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**, d5928.
- Higgins, J. P. & Thompson, S. G. (2002) Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* **21**, 1539-1558.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J. & Altman, D. G. (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557-560.
- Huedo-Medina, T. B., Sanchez-Meca, J., Marin-Martinez, F. & Botella, J. (2006) Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychological Methods* **11**, 193-206.
- Hung, H. C. & Douglass, C. W. (2002) Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and attachment loss. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 975-986.
- Iocca, O., Farcomeni, A., Pardinás Lopez, S. & Talib, H. S. (2017) Alveolar ridge preservation after tooth extraction: a Bayesian Network meta-analysis of grafting materials efficacy on prevention of bone height and width reduction. *Journal of Clinical Periodontology* **44**, 104-114.
- Jeffcoat, M. K., Bray, K. S., Ciancio, S. G., Dentino, A. R., Fine, D. H., Gordon, J. M., Gunsolley, J. C., Killoy, W. J., Lowenguth, R. A., Magnusson, N. I., Offenbacher, S., Palcanis, K. G., Proskin, H. M., Finkelman, R. D. & Flashner, M. (1998) Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *Journal of Periodontology* **69**, 989-997.
- Jeffcoat, M. K., Palcanis, K. G., Weatherford, T. W., Reese, M., Geurs, N. C. & Flashner, M. (2000) Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. *Journal of Periodontology* **71**, 256-262.
- Jenicek, M. (1989) Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. *Journal of Clinical Epidemiology* **42**, 35-44.

- Jepsen, S., Blanco, J., Buchalla, W., Carvalho, J. C., Dietrich, T., Dorfer, C., Eaton, K. A., Figuero, E., Frencken, J. E., Graziani, F., Higham, S. M., Kocher, T., Maltz, M., Ortiz-Vigon, A., Schmoekel, J., Sculean, A., Tenuta, L. M., van der Veen, M. H. & Machiulskiene, V. (2017) Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **44**, S85-S93.
- Juni, P., Witschi, A., Bloch, R. & Egger, M. (1999) The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. *JAMA* **282**, 1054-1060.
- Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. & Marcenes, W. (2014) Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *Journal of Dental Research* **93**, 1045-1053.
- Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J. & Marcenes, W. (2015) Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *Journal of Dental Research* **94**, 650-658.
- Kinane, D. F. & Radvar, M. (1999) A six-month comparison of three periodontal local antimicrobial therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology* **70**, 1-7.
- Klimek, J., Prinz, H., Hellwig, E. & Ahrens, G. (1985) Effect of a preventive program based on professional toothcleaning and fluoride application on caries and gingivitis. *Community Dental Oral Epidemiology* **13**, 295-298.
- Konig, J., Holtfreter, B. & Kocher, T. (2010) Periodontal health in Europe: future trends based on treatment needs and the provision of periodontal services-position paper 1. *European Journal of Dental Education* **14**, 4-24.
- Kwok, V. & Caton, J. G. (2007) Commentary: prognosis revisited: a system for assigning periodontal prognosis. *Journal of Periodontology* **78**, 2063-2071.
- LeLorier, J., Gregoire, G., Benhaddad, A., Lapierre, J. & Derderian, F. (1997) Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *The New England Journal of Medicine* **337**, 536-542.
- Letelier, L. M., Manriquez, J. J. & Rada, G. (2005) Systematic reviews and metaanalysis: are the best evidence? *Revista Medica de Chile* **133**, 246-249.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J. & Moher, D. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology* **62**, e1-e34.
- Lie, T., Bruun, G. & Boe, O. E. (1998) Effects of topical metronidazole and tetracycline in treatment of adult periodontitis. *Journal of Periodontology* **69**, 819-827.
- Lin, P. Y., Chen, H. S., Wang, Y. H. & Tu, Y. K. (2014) Primary molar pulpotomy: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dentistry* **42**, 1060-1077.
- Lin, P. Y., Cheng, Y. W., Chu, C. Y., Chien, K. L., Lin, C. P. & Tu, Y. K. (2013) In-office treatment for dentin hypersensitivity: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, 53-64.
- Linde, K., Scholz, M., Ramirez, G., Clausius, N., Melchart, D. & Jonas, W. B. (1999) Impact of study quality on outcome in placebo-controlled trials of homeopathy. *Journal of Clinical Epidemiology* **52**, 631-636.

- Loe, H., Theilade, E. & Jensen, S. B. (1965) Experimental Gingivitis in Man. *Journal of Periodontology* **36**, 177-187.
- Lund, A. E. (2003) How do you define and see evidence-based dentistry? *Journal of the American Dental Association* **134**, 690.
- Marcenes, W., Kassebaum, N. J., Bernabe, E., Flaxman, A., Naghavi, M., Lopez, A. & Murray, C. J. (2013) Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. *Journal of Dental Research* **92**, 592-597.
- Marthaler, T. M. (2004) Changes in dental caries 1953-2003. *Caries Research* **38**, 173-181.
- Martín, J. L. R. & Seoane Pillado, T. (2006) Lectura crítica de los estudios; el riesgo de sesgo. En: *Revisiones Sistemáticas en las ciencias de la vida El concepto Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica*, (eds.) J. L. R. Martín, A. Tobías Garcés & T. Seoane Pillado, pp. 155-172. FISCAM.
- Matesanz-Pérez, P., García-Gargallo, M., Figuero, E., Bascones-Martinez, A., Sanz, M. & Herrera, D. (2013) A systematic review on the effects of local antimicrobials as adjuncts to subgingival debridement, compared with subgingival debridement alone, in the treatment of chronic periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, 227-241.
- Mathur, S., Conway, D. I., Worlledge-Andrew, H., Macpherson, L. M. & Ross, A. J. (2015) Assessment and prevention of behavioural and social risk factors associated with oral cancer: protocol for a systematic review of clinical guidelines and systematic reviews to inform Primary Care dental professionals. *Systematic Reviews* **4**, 184.
- McGuire, M. K. & Newman, M. G. (1995) Evidence-based periodontal treatment. I. A strategy for clinical decisions. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **15**, 70-83.
- Mellonig, J. T. & Nevins, M. (1995) Guided bone regeneration of bone defects associated with implants: an evidence-based outcome assessment. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **15**, 168-185.
- Mesko, M. E., Hutton, B., Skupien, J. A., Sarkis-Onofre, R., Moher, D. & Pereira-Cenci, T. (2017) Therapies for bruxism: a systematic review and network meta-analysis (protocol). *Systematic Reviews* **6**, 4.
- Misawa, M., Lindhe, J. & Araujo, M. G. (2016) The alveolar process following single-tooth extraction: a study of maxillary incisor and premolar sites in man. *Clinical Oral Implants Research* **27**, 884-889.
- Moher, D., Cook, D. J., Eastwood, S., Olkin, I., Rennie, D. & Stroup, D. F. (1999) Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* **354**, 1896-1900.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M. & Altman, D. G. (2012a) CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery* **10**, 28-55.
- Moher, D., Hopewell, S., Schulz, K. F., Montori, V., Gotzsche, P. C., Devereaux, P. J., Elbourne, D., Egger, M., Altman, D. G. & Consort (2012b) CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery* **10**, 28-55.

- Moher, D., Jadad, A. R., Nichol, G., Penman, M., Tugwell, P. & Walsh, S. (1995) Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* **16**, 62-73.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. (2009a) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology* **62**, 1006-1012.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. (2009b) Reprint--preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Physical Therapy* **89**, 873-880.
- Moher, D., Pham, B., Klassen, T. P., Schulz, K. F., Berlin, J. A., Jadad, A. R. & Liberati, A. (2000) What contributions do languages other than English make on the results of meta-analyses? *Journal of Clinical Epidemiology* **53**, 964-972.
- Moher, D., Tetzlaff, J., Tricco, A. C., Sampson, M. & Altman, D. G. (2007) Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Medicine* **4**, e78.
- Moja, L. P., Telaro, E., D'Amico, R., Moschetti, I., Coe, L. & Liberati, A. (2005) Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ* **330**, 1053.
- Moraschini, V., Luz, D., Velloso, G. & Barboza, E. D. (2017) Quality assessment of systematic reviews of the significance of keratinized mucosa on implant health [WWW document]. URL <http://doi.org.bibliotecadigital.uic.es:9000/10.1016/j.ijom.2017.02.1274> [Fecha de consulta: 14/04/17]
- Morden, A., Horwood, J., Whiting, P., Savovic, J., Tomlinson, L., Blakeman, T., Tomson, C., Richards, A., Stone, T. & Caskey, F. (2015) The risks and benefits of patients temporarily discontinuing medications in the event of an intercurrent illness: a systematic review protocol. *Systematic Reviews* **4**, 139.
- Mulrow, C. D. (1987) The medical review article: state of the science. *Annals of Internal Medicine* **106**, 458-488.
- Mulrow, C. D. (1994) Rationale for systematic reviews. *BMJ* **309**, 597-599.
- Murray, J. J. & Shaw, L. (1980) A 3-year clinical trial into the effect of fluoride content and toothpaste abrasivity on the caries inhibitory properties of a dentifrice. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 46-51.
- Navas-Martin, M. A., Albornos-Munoz, L. & Escandell-Garcia, C. (2012) Access to health information sources in Spain. how to combat "infoxication". *Enfermería Clínica* **22**, 154-158.
- Needleman, I., Nibali, L. & Di Iorio, A. (2015) Professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases in adults--systematic review update. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, S12-S35.
- Needleman, I., Suvan, J., Moles, D. R. & Pimlott, J. (2005) A systematic review of professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 229-282.
- Needleman, I. G. (2002) A guide to systematic reviews. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 6-9.
- Nemcovsky, C. E. & Artzi, Z. (2002) Comparative study of buccal dehiscence defects in immediate, delayed, and late maxillary implant placement with collagen membranes: clinical healing between placement and second-stage surgery. *Journal of Periodontology* **73**, 754-761.

- Nemcovsky, C. E., Artzi, Z., Moses, O. & Gelernter, I. (2000) Healing of dehiscence defects at delayed-immediate implant sites primarily closed by a rotated palatal flap following extraction. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **15**, 550-558.
- Nemcovsky, C. E., Artzi, Z., Moses, O. & Gelernter, I. (2002) Healing of marginal defects at implants placed in fresh extraction sockets or after 4-6 weeks of healing. A comparative study. *Clinical Oral Implants Research* **13**, 410-419.
- Newman, M. G., Kornman, K. S. & Doherty, F. M. (1994) A 6-month multi-center evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *Journal of Periodontology* **65**, 685-691.
- Newman, M. G. & McGuire, M. K. (1995a) Evidence-based periodontal treatment. II. Predictable regeneration treatment. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **15**, 116-127.
- Newman, M. G. & McGuire, M. K. (1995b) Patient care based on the best available evidence. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **15**, 113.
- Niederman, R. & Richards, D. (2005) Evidence-based dentistry: concepts and implementation. *The Journal of the American College of Dentists* **72**, 37-41.
- Oxman, A. D., Cook, D. J. & Guyatt, G. H. (1994) Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* **272**, 1367-1371.
- Oxman, A. D. & Guyatt, G. H. (1992) A consumer's guide to subgroup analyses. *Annals of Internal Medicine* **116**, 78-84.
- Paige, N. M., Miake-Lye, I. M., Booth, M. S., Beroes, J. M., Mardian, A. S., Dougherty, P., Branson, R., Tang, B., Morton, S. C. & Shekelle, P. G. (2017) Association of Spinal Manipulative Therapy With Clinical Benefit and Harm for Acute Low Back Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **317**, 1451-1460.
- Pandis, N., Fleming, P. S., Spineli, L. M. & Salanti, G. (2014) Initial orthodontic alignment effectiveness with self-ligating and conventional appliances: a network meta-analysis in practice. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* **145**, S152-S163.
- Pjetursson, B. E., Thoma, D., Jung, R., Zwahlen, M. & Zembic, A. (2012) A systematic review of the survival and complication rates of implant-supported fixed dental prostheses (FDPs) after a mean observation period of at least 5 years. *Clinical Oral Implants Research* **23**, 22-38.
- Pogue, J. & Yusuf, S. (1998) Overcoming the limitations of current meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* **351**, 47-52.
- Pollock, M., Fernandes, R. M. & Hartling, L. (2017) Evaluation of AMSTAR to assess the methodological quality of systematic reviews in overviews of reviews of healthcare interventions. *BMC Medical Research Methodology* **17**, 48.
- Polychronopoulou, A. (2014) The reporting quality of meta-analysis results of systematic review abstracts in periodontology and implant dentistry is suboptimal. *The Journal of Evidence Based Dental Practice* **14**, 209-210.
- Quirynen, M., Teughels, W., De Soete, M. & van Steenberghe, D. (2002) Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodontology 2000* **28**, 72-90.
- Rabelo, C. C., Feres, M., Goncalves, C., Figueiredo, L. C., Faveri, M., Tu, Y. K. & Chambrone, L. (2015) Systemic antibiotics in the treatment of aggressive

- periodontitis. A systematic review and a Bayesian Network meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, 647-657.
- Radvar, M., Pourtaghi, N. & Kinane, D. F. (1996) Comparison of 3 periodontal local antibiotic therapies in persistent periodontal pockets. *Journal of Periodontology* **67**, 860-865.
- Ren, Q., Yan, X., Zhou, Y. & Li, W. X. (2016) Periodontal therapy as adjunctive treatment for gastric *Helicobacter pylori* infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **2**, CD009477.
- Renvert, S., Nilveus, R. & Egelberg, J. (1985) Healing after treatment of periodontal intraosseous defects. V. Effect of root planing versus flap surgery. *Journal of Clinical Periodontology* **12**, 619-629.
- Richards, D. & Lawrence, A. (1995) Evidence based dentistry. *British Dental Journal* **179**, 270-273.
- Rippon, R., Gelbier, S. & Gibbons, D. (1996) Evidence based dentistry. *British Dental Journal* **180**, 169.
- Rodríguez Artalejo, F. (2006) Prólogo. En: *Revisiones sistemáticas en las ciencias de la vida El concepto de Salud a través de la síntesis de la Evidencia Científica*, (eds.) J. L. R. Martín, A. Tobías Garcés & T. Seoane Pillado, pp. 15-17. FISCAM.
- Rongo, R., D'Anto, V., Bucci, R., Polito, I., Martina, R. & Michelotti, A. (2017) Skeletal and dental effects of Class III orthopaedic treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Rehabilitation*, 12495.
- Sackett, D. L., Rosenberg, W. M., Gray, J. A., Haynes, R. B. & Richardson, W. S. (1996) Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* **312**, 71-72.
- Sackett, D. L. & Wennberg, J. E. (1997) Choosing the best research design for each question. *BMJ* **315**, 1636.
- Sacks, H. S., Berrier, J., Reitman, D., Ancona-Berk, V. A. & Chalmers, T. C. (1987) Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England Journal of Medicine* **316**, 450-455.
- Sakellari, D., Ioannidis, I., Antoniadou, M., Slini, T. & Konstantinidis, A. (2010) Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology* **12**, 20-26.
- Salanti, G. (2012) Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Research Synthesis Methods* **3**, 80-97.
- Salzer, S., Slot, D. E., Van der Weijden, F. A. & Dorfer, C. E. (2015) Efficacy of interdental mechanical plaque control in managing gingivitis--a meta-review. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, S92-S105.
- Sanz, I., Alonso, B., Carasol, M., Herrera, D. & Sanz, M. (2012a) Nonsurgical treatment of periodontitis. *Journal of Evidence Based Dental Practice* **12**, 76-86.
- Sanz, I., Garcia-Gargallo, M., Herrera, D., Martin, C., Figuero, E. & Sanz, M. (2012b) Surgical protocols for early implant placement in post-extraction sockets: a systematic review. *Clinical Oral Implants Research* **23**, 67-79.
- Sanz, M. & Kornman, K. (2013) Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, S164-S169.

- Sanz, M. & Teughels, W. (2008) Innovations in non-surgical periodontal therapy: Consensus Report of the Sixth European Workshop on Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* **35**, 3-7.
- Schropp, L. & Isidor, F. (2008) Clinical outcome and patient satisfaction following full-flap elevation for early and delayed placement of single-tooth implants: a 5-year randomized study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **23**, 733-743.
- Schropp, L., Isidor, F., Kostopoulos, L. & Wenzel, A. (2004) Patient experience of, and satisfaction with, delayed-immediate vs. delayed single-tooth implant placement. *Clinical Oral Implants Research* **15**, 498-503.
- Schropp, L., Isidor, F., Kostopoulos, L. & Wenzel, A. (2005a) Interproximal papilla levels following early versus delayed placement of single-tooth implants: a controlled clinical trial. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **20**, 753-761.
- Schropp, L., Kostopoulos, L. & Wenzel, A. (2003a) Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: a prospective clinical study. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **18**, 189-199.
- Schropp, L., Kostopoulos, L., Wenzel, A. & Isidor, F. (2005b) Clinical and radiographic performance of delayed-immediate single-tooth implant placement associated with peri-implant bone defects. A 2-year prospective, controlled, randomized follow-up report. *Journal of Clinical Periodontology* **32**, 480-487.
- Schropp, L., Wenzel, A., Kostopoulos, L. & Karring, T. (2003b) Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry* **23**, 313-323.
- Schulz, K. F., Chalmers, I., Hayes, R. J. & Altman, D. G. (1995) Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* **273**, 408-412.
- Schwendicke, F., Paris, S. & Tu, Y. K. (2015) Effects of using different criteria for caries removal: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Dentistry* **43**, 1-15.
- Serrano, J., Escribano, M., Roldan, S., Martin, C. & Herrera, D. (2015) Efficacy of adjunctive anti-plaque chemical agents in managing gingivitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, S106-S138.
- Shea, B. & Henry, D. (2016) Development of AMSTAR 2. Abstracts of the 24th Cochrane Colloquium [WWW document]. URL <http://abstracts.cochrane.org/2016-seoul/development-amstar-2> [Fecha de consulta: 10/04/17]
- Shea, B. J., Bouter, L. M., Peterson, J., Boers, M., Andersson, N., Ortiz, Z., Ramsay, T., Bai, A., Shukla, V. K. & Grimshaw, J. M. (2007a) External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One* **2**, e1350.
- Shea, B. J., Grimshaw, J. M., Wells, G. A., Boers, M., Andersson, N., Hamel, C., Porter, A. C., Tugwell, P., Moher, D. & Bouter, L. M. (2007b) Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* **7**, 10.

- Shea, B. J., Hamel, C., Wells, G. A., Bouter, L. M., Kristjansson, E., Grimshaw, J., Henry, D. A. & Boers, M. (2009) AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* **62**, 1013-1020.
- Spector, T. D. & Thompson, S. G. (1991) The potential and limitations of meta-analysis. *Journal of Epidemiology and Community Health* **45**, 89-92.
- Sterne, J. A., Egger, M. & Smith, G. D. (2001) Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ* **323**, 101-105.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D., Moher, D., Becker, B. J., Sipe, T. A. & Thacker, S. B. (2000) Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* **283**, 2008-2012.
- Ting, M., Tenaglia, M. S., Jones, G. H. & Suzuki, J. B. (2017) Surgical and Patient Factors Affecting Marginal Bone Levels Around Dental Implants: A Comprehensive Overview of Systematic Reviews. *Implant Dentistry* **26**, 303-315.
- Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papapanou, P., van der Velden, U., Armitage, G., Bouchard, P., Deinzer, R., Dietrich, T., Hughes, F., Kocher, T., Lang, N. P., Lopez, R., Needleman, I., Newton, T., Nibali, L., Pretzl, B., Ramseier, C., Sanz-Sanchez, I., Schlagenhauf, U. & Suvan, J. E. (2015) Principles in prevention of periodontal diseases: Consensus report of group 1 of the 11th European Workshop on Periodontology on effective prevention of periodontal and peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, S5-S11.
- Tonetti, M. S. & Van Dyke, T. E. (2013) Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of Clinical Periodontology* **40**, S24-S29.
- Tu, Y. K., Needleman, I., Chambrone, L., Lu, H. K. & Faggion, C. M., Jr. (2012) A Bayesian network meta-analysis on comparisons of enamel matrix derivatives, guided tissue regeneration and their combination therapies. *Journal of Clinical Periodontology* **39**, 303-314.
- Van der Weijden, F. A. & Slot, D. E. (2015) Efficacy of homecare regimens for mechanical plaque removal in managing gingivitis a meta review. *Journal of Clinical Periodontology* **42**, S77-S91.
- von Elm, E., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C. & Vandenbroucke, J. P. (2014) The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery* **12**, 1495-1499.
- Wells, G., Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M. & Tugwell, P. (2011) The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. [WWW document]. URL http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Fecha de consulta: 13/04/2017]
- Whiting, P., Savovic, J., Higgins, J. P., Caldwell, D. M., Reeves, B. C., Shea, B., Davies, P., Kleijnen, J. & Churchill, R. (2016) ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *Journal of Clinical Epidemiology* **69**, 225-234.

- Williams, R. C., Paquette, D. W., Offenbacher, S., Adams, D. F., Armitage, G. C., Bray, K., Caton, J., Cochran, D. L., Drisko, C. H., Fiorellini, J. P., Giannobile, W. V., Grossi, S., Guerrero, D. M., Johnson, G. K., Lamster, I. B., Magnusson, I., Oringer, R. J., Persson, G. R., Van Dyke, T. E., Wolff, L. F., Santucci, E. A., Rodda, B. E. & Lessem, J. (2001) Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *Journal of Periodontology* **72**, 1535-1544.
- Wood, L., Egger, M., Gluud, L. L., Schulz, K. F., Juni, P., Altman, D. G., Gluud, C., Martin, R. M., Wood, A. J. & Sterne, J. A. (2008) Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* **336**, 601-605.
- Wu, M., Chen, L., Bawole, E., Anthonappa, R. P. & King, N. M. (2017) Is there sufficient evidence to support an optimum time for the extraction of first permanent molars? [WWW document]. URL <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40368-017-0283-y> [Fecha de consulta: 15/04/2017]
- Yi, J., Xiao, J., Li, H., Li, Y., Li, X. & Zhao, Z. (2017) Effectiveness of adjunctive interventions for accelerating orthodontic tooth movement: a systematic review of systematic reviews [WWW document]. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joor.12509> [Fecha de consulta: 15/04/2017]
- Young, C. & Horton, R. (2005) Putting clinical trials into context. *Lancet* **366**, 107-108.
- Yusuf, S. (1997) Meta-analysis of randomized trials: looking back and looking ahead. *Controlled Clinical Trials* **18**, 594-601.
- Zickert, I., Lindvall, A. M. & Axelsson, P. (1982) Effect on caries and gingivitis of a preventive program based on oral hygiene measures and fluoride application. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 289-295.

X. TABLAS ANEXAS A LA DISCUSIÓN

Tabla 7 – Información general de las tres revisiones incluidas en el presente trabajo

Tabla 8 – Evaluación de la calidad metodológica de las tres revisiones incluidas en este trabajo a través de la herramienta AMSTAR (Shea et al. 2007)

Tabla 9 – Evaluación del riesgo de sesgo de las tres revisiones incluidas en este trabajo a través de la herramienta ROBIS (Whiting et al. 2016)

Tabla 10 – Evaluación de la calidad de presentación de informe de las tres revisiones incluidas en este trabajo según la guía PRISMA (Moher et al. 2009)

Tabla 11a – Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #1 (Sanz et al. 2012) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011)

Tabla 11b – Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011)

Tabla 11c – Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #3 (Figuro et al. 2017) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011)

Tabla 7. Información general de las tres revisiones sistemáticas incluidas en el presente trabajo

Ítem	Artículo #1 (Sanz et al. 2012b)	Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013)	Artículo #3 (Figuro et al. 2017)
Protocolo previo	Sí	Sí	Sí
Criterios de elegibilidad	Se especifica información de P= Paciente I= Intervención C= Comparaciones O= Variables respuesta S= Diseño del estudio	Se especifica información de P= Paciente I= Intervención C= Comparaciones O= Variables respuesta S= Diseño del estudio	Se especifica información de P= Paciente I= Intervención C= Comparaciones O= Variables respuesta S= Diseño del estudio
Restricciones en la búsqueda	Idioma – Inglés 1968 - Febrero 2011	Idioma - Inglés Humanos Ensayos clínicos Julio 2011	Idioma – Inglés Mayo 2016
Base de datos electrónicas	MEDLINE (vía PubMed) EMBASE (vía Ovid) Cochrane Oral Health Group Trial Register	MEDLINE (vía PubMed) EMBASE (vía Ovid) Cochrane Oral Health Group Trial Register	MEDLINE (vía PubMed) EMBASE (vía Ovid)
Otras fuentes consultadas	Listas de referencias cruzadas Búsqueda manual en 6 revistas de periodoncia e implantes dentales Contacto con autores	Listas de referencias cruzadas Búsqueda manual en 3 revistas de periodoncia Contacto con autores	-
Estrategia de búsqueda	Se especifica	Se especifica	Se especifica
Selección de estudios	Por duplicado	Por duplicado	Por duplicado
Número estudios incluidos en la revisión	8 publicaciones (4 investigaciones)	56 publicaciones (52 investigaciones)	32 publicaciones (27 investigaciones)
Número de estudios incluidos en meta-análisis	2	41	Profilaxis: 7 Fluoruros: 5
Diseño de los estudios incluidos	1 ECA, 2ECP y 1ECCR	8 ECA, 44 ECC , 27 BP	15 ECA, 10 ECC, 2SCP
Extracción de datos	Por duplicado	Por duplicado	Por duplicado
Evaluación calidad de los estudios incluidos	Evaluación ítem-por ítem Por duplicado	Evaluación ítem-por ítem Por duplicado	Evaluación ítem-por ítem Por duplicado
Evaluación riesgo de sesgo de los artículos incluidos	.Herramienta de Cochrane .Estudios observacionales Harris et al. 2001	.Herramienta de Cochrane Ten Heggeler et al. 2011	.Herramienta de Cochrane .Modificación de la escala de Newcastle – Ottawa
Riesgo de sesgo de artículos incluidos	Alto riesgo en ECA Mala calidad en los observacionales	49 riesgo alto 5 riesgo moderado 2 riesgo bajo	Todos los estudios alto o incierto riesgo de sesgo
Evaluación de fuerza de la evidencia	-	-	Needleman et al. 2005
Fuerza de la evidencia	-	-	Needleman et al. 2005 Baja o moderada
Análisis de estudios individuales en el meta-análisis	Faltan datos se contacta con autores	Faltan datos Se contacta con autores Se transforman datos	Faltan datos Estudios antiguos Se transforman datos

Tabla 7. Información general de las tres revisiones (continuación)

Ítem	Artículo #1 (Sanz et al. 2012b)	Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013)	Artículo #3 (Figueró et al. 2017)
Heterogeneidad clínica	Múltiples diferencias definiciones de los grupos de estudio y variables evaluadas	Múltiples diferencias Intervenciones, seguimiento, definición de periodontitis, en la condición de fumador	Múltiples diferencias Tipo de índice de placa y gingivitis
Heterogeneidad estadística	No detectada	Detectada e investigada por análisis de subgrupos	Detectada
Métodos de evaluación de heterogeneidad estadística	Test Q Cochran Índice I^2 Métodos gráficos: Galbraith y La'Abbé	Test Q Cochran Índice I^2	Test Q Cochran Índice I^2
Comparaciones múltiples	No	Si	Si
Métodos de síntesis estadística	Modelo de efectos fijos para los 3 meta-análisis realizados	Modelo de efectos aleatorios Modelo de efectos fijos	Modelo de efectos aleatorios
Análisis por subgrupos/investigar heterogeneidad	No	Si Tipo de antimicrobiano Seguimiento Diseño de estudio	No
Sesgo de publicación	No evaluado	Test de Egger: $p=0,324$	Test de Egger: $p=0,879$
Análisis de sensibilidad	No evaluado	Evaluado: La exclusión de ningún estudio alteró de forma sustancial ningún estimador de efecto	Evaluado: La exclusión de ningún estudio alteró de forma sustancial ningún estimador de efecto
Reconoce limitaciones	Sí	Sí	Sí
Revisiones previas	No	Hanes & Purvis 2003 Bonito et al. 2005	No
Financiación de los estudios incluidos	Sí	Sí	Sí
Financiación de la revisión	No	No	No

ABREVIATURAS:

- **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
- **ECC:** Ensayo clínico controlado
- **SCP:** Serie de casos prospectiva
- **ERCC:** Estudio retrospectivo de casos y controles
- **BP:** Estudio a boca partida

Tabla 8: Evaluación de la calidad metodológica de las tres revisiones incluidas en este trabajo a través de la herramienta AMSTAR (Shea et al. 2007)

Ítem	Descripción	Artículo #1 (Sanz et al. 2012b)	Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013)	Artículo #3 (Figuro et al. 2017)
1	¿Se realizó un diseño “a priori”?	Sí	Sí	Sí
2	¿La extracción de datos y selección de estudios se realizó por duplicado?	Sí	Sí	Sí
3	¿Se realiza una búsqueda exhaustiva de la literatura?	Sí	Sí	No
4	¿Se emplea como criterio de inclusión su estado de publicación?	Sí	Sí	Sí
5	¿Se proporciona una lista de artículos incluidos y excluidos?	No	No	Sí
6	¿Se proporcionan las características de estudios incluidos?	Sí	Sí	Sí
7	¿Se evalúa y documenta la calidad metodológica de artículos incluidos?	Sí	Sí	Sí
8	¿Se emplea de forma adecuada la calidad científica de los artículos incluidos al formular las conclusiones?	Sí	Sí	Sí
9	¿Los métodos empleados en la síntesis cuantitativa fueron apropiados?	Sí*	Sí	Sí
10	¿Se evalúa el sesgo de publicación?	No	Sí	Sí
11	¿Se incluye información acerca de potenciales conflictos de intereses?	Sí*	Sí	Sí

NOTAS:

- “**No puedo contestar**”: cuando el ítem es relevante pero no está descrito por los autores.

- “**No aplica**”: cuando el ítem no es relevante, por ejemplo cuando un meta-análisis no ha sido posible o cuando no es un objetivo de los autores.

-* **Pregunta 9 de la revisión 1:** Se realizan pruebas de heterogeneidad y los tests empleados según las variables fueron correctos pero en presencia de pocos estudios estos tests tienen poca potencia para detectar diferencias. No se detecta heterogeneidad a pesar de la claras diferencias clínicas existente entre los estudios que se combinan en el meta-análisis. Por ello, los métodos empleados son correctos pero su interpretación en casos con tan pocos estudios puede alejarse de la realidad.

-* **Pregunta 11 de la revisión 1:** No se proporciona información acerca de si la revisión sistemática fue financiada pero si de los estudios – el ensayo clínico aleatorizado recibió financiación de una casa comercial de implantes dentales.

Tabla 9. Evaluación del riesgo de sesgo de las tres revisiones incluidas en este trabajo a través de la herramienta ROBIS (Whiting et al. 2016).

Revisión sistemática	Fase 2. Identificación de áreas donde se hayan podido introducir sesgos en el proceso de revisión				Fase 3. Riesgo de Sesgo
	1. Criterios de elegibilidad	2. Identificación y selección de estudios	3. Extracción de Datos y Evaluación Crítica	4. Síntesis y Hallazgos	5. Riesgo de Sesgo de la revisión
Artículo #1 (Sanz et al. 2012b)	Riesgo incierto 1.1	Riesgo alto 1.2	Riesgo alto 1.3	Riesgo alto 1.4	Riesgo alto
Artículo #2 (Matesanz – Pérez et al. 2013)	Riesgo bajo 2.1	Riesgo alto 2.2	Riesgo alto 2.3	Riesgo alto 2.4	Riesgo alto
Artículo #3 (Figuero et al. 2017)	Riesgo bajo 3.1	Riesgo alto 3.2	Riesgo alto 3.3	Riesgo alto 3.4	Riesgo alto

NOTAS:

- **La fase 1. Evaluar la relevancia:** no aplica cuando se usa esta herramienta para evaluar revisiones sistemáticas individuales. Aplicaría en meta-revisiones pero, incluso en ese caso, sería opcional.

- **Riesgo Alto:** cuando se contesta a alguna pregunta como “no” o “probablemente no”.

- **Riesgo Bajo:** cuando se contesta a alguna pregunta como “sí” o “probablemente sí”.

- **Riesgo incierto:** cuando no hay suficiente información.

- **Para consultar las preguntas de cada apartado ver ANEXO 2.**

- **Motivos que justifican los juicios realizados**

- **1.1:** No especifica criterios de exclusión
- **1.2:** Sesgo de idioma
- **1.3:** Faltan datos
- **1.4:** Estudios incluidos alto riesgo de sesgo y mala calidad, pocos estudios, heterogeneidad clínica
- **2.1:** Todas las preguntas se contestan con “sí” o “probablemente sí”
- **2.2:** Sesgo de idioma
- **2.3:** Faltan datos
- **2.4:** Heterogeneidad clínica entre los estudios incluidos
- **3.1:** Todas las preguntas se contestan con “sí” o “probablemente sí”
- **3.2:** Búsqueda solo en 2 bases electrónicas, sesgo de idioma
- **3.3:** Faltan datos
- **3.4:** Muchos índices diferentes para las variables de placa y gingivitis

Tabla 10: Evaluación de la calidad de presentación de informe en las tres revisiones sistemáticas incluidas en este trabajo según las recomendaciones de la guía PRISMA (Moher et al. 2009)

Sección / Tema	#	Artículo #1 – Nº página	Artículo #2 – Nº página	Artículo #3 – Nº página
TÍTULO				
Título	1	67	227	S116
ABSTRACT				
Resumen estructurado	2	67 – no tan completo **	227 – no tan completo **	S116 – no tan completo**
INTRODUCCIÓN				
Justificación	3	67 - 68	227 - 228	S116 - S117
Objetivos	4	68 (hay ICO; no PICOS) **	228 (Hay PICO; no PICOS) **	S117 (Hay PICO; no PICOS) **
MÉTODOS				
Protocolo y registro	5	68	NA *	S116-S117
Criterios de inclusión	6	69	228 (no da justificación) **	S117 (no da justificación) **
Fuentes de información	7	69	228	S117
Búsqueda	8	69	228	S117 + Apéndice S2
Selección de estudios	9	68 - 69	229 (lo justifica en la INTRO) **	S118
Proceso de extracción de datos	10	69 - 70	228	S117
Variables	11	69	228	S118 - 129
Riesgo de sesgo de los estudios	12	69 - 70	228	S129
Medidas resumen	13	70	228-229	S117
Síntesis de los resultados	14	70	229	S117 - 118
Riesgo de sesgo entre estudios	15	70	229	S117 - 118
Análisis adicionales	16	70	229	S117
RESULTADOS				
Selección de estudios	17	70 - 71	231	S118 + Apéndice S2
Características de los estudios	18	71 - 72	232 - 235	S119 - S125
Riesgo de sesgo de los estudios	19	75	235	S129, S131
Resultados - estudios individuales	20	73 - 76	234, 236	S126 - 129
Síntesis de resultados	21	76	236 – 238 E. global BOP/PI**	S131 – Falta Forest Plot **
Riesgo de sesgo entre estudios	22	74	235	S129
Análisis adicionales	23	74	235	S129
DISCUSIÓN				
Resumen de la evidencia	24	75	239	S130 - 131
Limitaciones	25	77	237-238	S131 - S132
Conclusiones	26	77-78	239	S132
FINANCIACIÓN				
Financiación	27	NA *	227	S116

NOTAS:

- **Artículo #1:** Protocolos colocación implantes (Sanz et al. 2012b)
- **Artículo # 2:** Antimicrobianos locales (Matesanz-Pérez et al. 2013)
- **Artículo # 3:** Caries y gingivitis (Figuro et al. 2017).

* **NA:** información no especificada en la publicación.

** Falta algún matiz para cumplir las exigencias completas del ítem.

- Los números de página pertenecen a los **números de página de los artículos originales** no a los del presente trabajo.

Tabla 11a. Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #1 (Sanz et al. 2012b) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011)

Revisión	Intervención	Variable	Nº estudios	Diseño del estudio	Limitaciones en el diseño	Inconsistencia	Falta de direccionalidad	Imprecisión	Sesgo Publicación	Calidad de la evidencia
Sanz et al. 2012b	Protocolo de colocación de implantes temprano vs Protocolo de colocación de implantes diferido	Cambios en la altura ósea	2	1 ECA 1 ECP	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	No se detecta inconsistencia	No falta de direccionalidad importante	Importante imprecisión IC amplio	-	Calidad muy baja
		Cambios en la anchura ósea	2	1 ECA 1 ECP	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	No se detecta inconsistencia	No falta de direccionalidad importante	Importante imprecisión IC amplio	-	Calidad muy baja
		Supervivencia del implante	2	1 ECA 1 ECP	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	No se detecta inconsistencia	No falta de direccionalidad importante	Importante imprecisión IC amplio	-	Calidad muy baja

ABREVIATURAS:

- ECA: Ensayo clínico controlado
- ECP: Estudio de cohortes prospectivo
- IC: Intervalo de confianza

NOTAS:

* Limitaciones fundamentales en la mayoría de los criterios de calidad metodológica: el ECC alto riesgo de sesgo y el ECP mala calidad

Tabla 11b. Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #2 (Matesanz-Pérez et al. 2013) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011)

Revisión	Intervención		Variable	Nº estudios	Diseño del estudio	Limitaciones en el diseño	Inconsistencia	Falta de direccionalidad	Imprecisión	Sesgo Publicación	Calidad de la evidencia
Matesanz-Pérez et al. 2013	Clorhexidina	Chips	PS	9	1 ECA 9 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	heterogeneidad alta ^g	No	No sería imprecisión	No se detecta para PS	Calidad baja
			NIC	10							
			IP	3							
		Barniz	PS	3	1 ECA 3 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	heterogeneidad moderada ^g	No	No sería imprecisión	No se detecta para PS	Calidad baja
			NIC	2							
			SAS	4							
		Gel	IP	3	1 ECA 1 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	heterogeneidad moderada	No	No sería imprecisión	-	Calidad baja
			NIC	2							
			Doxiciclina	PS							
	IP	2									
	Metronidazol	PS		4	5 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	Heterogeneidad alta para SAS	No	No sería imprecisión	No se detecta para PS	Calidad baja
		NI	5								
		SAS	3								
	Minociclina	PS	8	8 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	heterogeneidad moderada ^g	No	No sería imprecisión	No se detecta para PS	Calidad baja	
		NI	7								
		IP	3								
	Tetraciclina	Fibras	SAS	3	5 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	heterogeneidad alta para NI y SAS	No	Se detecta imprecisión para todas las variables excepto placa	No se detecta para PS	Calidad muy baja
			PS	5							
			NI	5							
IP			2								
SAS			2								
	Tiras	NI	2	2 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto ^a	-	No	No sería imprecisión	-	Calidad baja	

Abreviaturas: **ECC:** Ensayo clínico controlado; **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado; **PS:** Profundidad de sondaje; **NI:** Índice de inserción clínico; **IP:** Índice de placa; **SAS:** sangrado al sondaje

* Limitaciones fundamentales en la mayoría de los criterios de calidad metodológica: 49 riesgo de sesgo alto, 5 riesgo de sesgo moderado (Carvalho et al. 2007, Cosyn et al. 2007, Palmer et al. 1999, Paolantonio et al. 2008, Wennstrom et al. 2001) y 2 riesgo de sesgo bajo (Eickholz et al. 2002, Sakellari et al. 2010). La mayoría no informa del ocultamiento de la asignación ni de si hay cegamiento.

^g Para la variable de respuesta principal: profundidad de sondaje.

Referencias Tabla 11b

- Carvalho, J., Novak, M. J. & Mota, L. F. (2007) Evaluation of the effect of subgingival placement of chlorhexidine chips as an adjunct to scaling and root planing. *Journal of Periodontology* **78**, 997-1001.
- Cosyn, J., Wyn, I., De Rouck, T. & Sabzevar, M. M. (2007) Subgingival chlorhexidine varnish administration as an adjunct to same-day full-mouth root planing. I. Clinical observations. *Journal of Periodontology* **78**, 430-437.
- Eickholz, P., Kim, T. S., Burklin, T., Schacher, B., Renggli, H. H., Schaecken, M. T., Holle, R., Kubler, A. & Ratka-Kruger, P. (2002) Non-surgical periodontal therapy with adjunctive topical doxycycline: a double-blind randomized controlled multicenter study. *Journal of Clinical Periodontology* **29**, 108-117.
- Palmer, R. M., Matthews, J. P. & Wilson, R. F. (1999) Non-surgical periodontal treatment with and without adjunctive metronidazole in smokers and non-smokers. *Journal of Clinical Periodontology* **26**, 158-163.
- Paolantonio, M., D'Angelo, M., Grassi, R. F., Perinetti, G., Piccolomini, R., Pizzo, G., Annunziata, M., D'Archivio, D., D'Ercole, S., Nardi, G. & Guida, L. (2008) Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. *Journal of Periodontology* **79**, 271-282.
- Sakellari, D., Ioannidis, I., Antoniadou, M., Slini, T. & Konstantinidis, A. (2010) Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis. *Journal of the International Academy of Periodontology* **12**, 20-26.
- Wennstrom, J. L., Newman, H. N., MacNeill, S. R., Killoy, W. J., Griffiths, G. S., Gillam, D. G., Krok, L., Needleman, I. G., Weiss, G. & Garrett, S. (2001) Utilisation of locally delivered doxycycline in non-surgical treatment of chronic periodontitis. A comparative multi-centre trial of 2 treatment approaches. *Journal of Clinical Periodontology* **28**, 753-761.

Tabla 11c: Evaluación de la calidad de la evidencia del Artículo #3 (Figuro et al. 2017) según los criterios propuestos por la estrategia GRADE (Guyatt et al. 2011)

Revisión	Intervención	Variable	Nº estudios	Diseño del estudio	Limitaciones en el diseño	Inconsistencia	Falta de direccionalidad	Imprecisión	Sesgo Publicación	Calidad de la evidencia
Figuro et al. 2017	Profilaxis e IHO	Placa	4	1 ECA 2 ECC (1 con 2 protocolos)	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	Heterogeneidad moderada	No	No seria imprecisión	No se detecta	Calidad baja
		Gingivitis	4	2 ECA (1 con 2 brazos) 1 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	Heterogeneidad alta	No	No seria imprecisión	-	Calidad baja
	Fluoruros	Placa	4	3 ECA 1 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	No se detecta	No	No seria imprecisión	No se detecta	Calidad baja
		Gingivitis	4	3 ECA 1 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	No se detecta	No	No seria imprecisión	-	Calidad baja
		Caries (DMFS)	5	4 ECA 1 ECC	Limitación muy importante Riesgo sesgo: alto*	Heterogeneidad alta	No	No seria imprecisión	-	Calidad baja

ABREVIATURAS:

- ECC: Ensayo clínico controlado
- ECA: Ensayo clínico aleatorizado

NOTAS:

* Limitaciones fundamentales en la mayoría de los criterios de calidad metodológica: Profilaxis e IHO para las dos variables: 3 estudios riesgo de sesgo moderado (Ashley & Sainsbury 1981; Hamp & Johansson 1982; Klimek et al. 1985) y 1 estudio riesgo de sesgo alto (Axelsson & Linde 1974). Para fluoruros en placa y gingivitis 1 riesgo alto (Axelsson 1975), 2 riesgo incierto (Axelsson et al. 1976; Andlaw & Tucker 1975) y 1 riesgo moderado (Murray & Shaw 1980). Para fluoruros en caries (DMFS) 1 riesgo alto (Axelsson & Linde 1975), 3 riesgo incierto (Axelsson et al. 1976; Andlaw & Tucker 1975; Zickert et al. 1982) y 1 riesgo moderado (Murray & Shaw 1980).

Referencias Tabla 11c

- Andlaw, R. J. & Tucker, G. J. (1975) A dentifrice containing 0.8 per cent sodium monofluorophosphate in an aluminium oxide trihydrate base. A 3-year clinical trial. *British Dental Journal* **138**, 426-432.
- Ashley, F. P. & Sainsbury, R. H. (1981) The effect of a school-based plaque control programme on caries and gingivitis. A 3-year study in 11 to 14-year-old girls. *British Dental Journal* **150**, 41-45.
- Axelsson, P. (1975) Effects of mechanical plaque control on gingivitis, periodontitis and caries development. *Arsbok Odontologiska Samfundet Finland*, 5-27.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1974) The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. *Journal of Clinical Periodontology* **1**, 126-138.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1975) Effect of fluoride on gingivitis and dental caries in a preventive program based on plaque control. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 156-160.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Waseby, J. (1976) The effect of various plaque control measures on gingivitis and caries in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **4**, 232-239.
- Hamp, S. E. & Johansson, L. A. (1982) Dental prophylaxis for youths in their late teens. I. Clinical effect of different preventive regimes on oral hygiene, gingivitis and dental caries. *Journal of Clinical Periodontology* **9**, 22-34.
- Klimek, J., Prinz, H., Hellwig, E. & Ahrens, G. (1985) Effect of a preventive program based on professional toothcleaning and fluoride application on caries and gingivitis. *Community Dental Oral Epidemiology* **13**, 295-298.
- Murray, J. J. & Shaw, L. (1980) A 3-year clinical trial into the effect of fluoride content and toothpaste abrasivity on the caries inhibitory properties of a dentifrice. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 46-51.
- Zickert, I., Lindvall, A. M. & Axelsson, P. (1982) Effect on caries and gingivitis of a preventive program based on oral hygiene measures and fluoride application. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 289-295.

XI. ANEXOS

Anexo 1 – Guía Prisma: Lista de ítems a incluir a la hora de publicar una revisión sistemática con o sin meta-análisis

Anexo 2 – Herramienta AMSTAR: Calidad metodológica de revisiones sistemáticas

Anexo 3 – Herramienta ROBIS: Riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas

Anexo 4 – GRADE: Calidad de la evidencia y fuerza de recomendación

Anexo 5 – Información complementaria del Artículo #3 (Figuro et al. 2017)

- Apéndice S1: Estrategia de búsqueda
- Apéndice S2: Estudios excluidos tras el análisis a texto completo y los principales motivos para la exclusión
- Tabla S1: Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos
- Tabla S2: Evaluación del riesgo de sesgo en series de casos prospectivas
- Tabla S3: Características de los estudios incluidos

ANEXO 1

GUÍA PRISMA: Lista de ítems a incluir a la hora de publicar una revisión sistemática con o sin meta-análisis (Moher et al. 2009)

Sección / Tema	#	Explicación ítem
TÍTULO		
Título	1	Identificar el artículo como una revisión sistemática, un meta-análisis o ambos.
RESUMEN		
Resumen Estructurado	2	Proporcionar un resumen estructurado incluyendo, según aplique: antecedentes, objetivos, fuentes de información, criterios de elegibilidad, participantes e intervenciones; evaluación crítica del estudio y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de la revisión sistemática
INTRODUCCIÓN		
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento actual.
Objetivos	4	Proporcionar una declaración explícita de la pregunta de interés en relación a los participantes, intervenciones, comparaciones, variables respuesta y diseño del estudio (PICOS).
MÉTODOS		
Protocolo y Registro	5	Indicar si existe un protocolo previo, y de existir, dónde puede consultarse (por ejemplo, en una dirección electrónica) y, si está disponible, proporcionar información del registro incluyendo el número de registro.
Criterios de Inclusión	6	Especificar las características del estudio (por ejemplo: PICOS, seguimiento...) y presentar las características (por ejemplo el límite temporal, el idioma, el estado de publicación) empleadas como criterios de elegibilidad con su correspondiente justificación.
Fuentes de Información	7	Describir todas las fuentes de información de la búsqueda (por ejemplo: bases de datos consultadas y el límite temporal, si se contactó con los autores del estudio para identificar estudios adicionales) y la fecha de la última búsqueda.
Búsqueda	8	Presentar la estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos incluyendo los límites empleados para que pueda reproducirse.
Selección de Estudios	9	Exponer el proceso para la selección de estudios (por ejemplo, selección inicial, descartados por título y resumen, descartados tras consultar el texto completo, incluidos en la revisión y, si aplica, incluidos en el meta-análisis).
Proceso de Extracción de Datos	10	Describir el método para la extracción de datos de los estudios primarios (por ejemplo: en plantillas preforma, por duplicado, de forma independiente).
Variables	11	Hacer una lista y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo: PICOS, fuentes de financiación) y cualquier asunción o simplificación realizada.
Riesgo de sesgo de los estudios	12	Describir los métodos empleados para evaluar el riesgo de sesgo de estudios individuales (especificando si la evaluación se hace basada en las variables o en el estudio), y como debe emplearse esta información en cualquier síntesis de datos.
Medidas resumen	13	Indicar las principales medidas resumen (por ejemplo: riesgo relativo, diferencia de medias)
Síntesis de los resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar los resultados de los estudios, de realizarse, incluyendo las medidas de consistencia (por ejemplo: I^2) para cada meta-análisis.
Riesgo de sesgo entre estudios	15	Especificar cualquier análisis del riesgo de sesgo que pueda afectar a la evidencia acumulativa (por ejemplo: sesgo de publicación, publicación selectiva de los estudios primarios).
Análisis adicionales	16	Describir métodos de análisis adicionales (análisis de sensibilidad o por subgrupos, meta-regresión), de realizarse, indicando cuales se planificaron previamente al análisis.
RESULTADOS		
Selección de estudios	17	Proporcionar el número de: los estudios seleccionados, los evaluados para ver su elegibilidad y los incluidos en la revisión especificando los motivos para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.
Características de los estudios	18	Para cada estudio, presentar las características para las que se extrajeron datos (por ejemplo, tamaño muestral, PICOS, período de seguimiento) y proporcionar las pertinentes citas bibliográficas.
Riesgo de sesgo de los estudios	19	Presentar datos del riesgo de sesgo de cada estudio y, de estar disponible, cualquier evaluación específica por variables (ver ítem 12).
Resultados - estudios individuales	20	Para todas las variables consideradas (beneficios y perjuicios) se debe presentar para cada estudio: a) un sencillo resumen de los datos para cada grupo de intervención y b) las estimaciones del efecto e intervalos de confianza, idealmente con una gráfica de efectos (<i>forest plot</i>).
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada meta-análisis realizado, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.
Riesgo de sesgo entre estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios primarios (ver ítem 15).
Análisis adicionales	23	Proporcionar los resultados de análisis adicionales en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad, por subgrupos, meta-regresión) [ver ítem 16)]
DISCUSION		
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos clave incluyendo la fuerza de la evidencia para cada variable respuesta; considerar su relevancia para determinados grupos (por ejemplo, profesionales de la salud, usuarios o personas encargadas de la creación de políticas de salud)
Limitaciones	25	Tratar las limitaciones de los estudios primarios, sus variables (por ejemplo, riesgo de sesgo) y del proceso de revisión.
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de evidencia alternativa y las implicaciones para las futuras investigaciones.
FINANCIACIÓN		
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación para la revisión sistemática y cualquier otro apoyo (por ejemplo, en el suministro de datos). También el papel de los patrocinadores en la revisión sistemática.

ANEXO 2

Herramienta AMSTAR: Calidad metodológica de revisiones sistemáticas (Shea et al. 2007)

1. ¿Se realizó un diseño “a priori”? Es decir, si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión fueron establecidos antes de su realización.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
2. ¿La extracción de datos y la selección de estudios se realizó por duplicado? Al menos debe haber dos revisores independientes para hacer la extracción de datos y los desacuerdos se resolverán a posteriori.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
3. ¿Se realiza una búsqueda exhaustiva de la literatura? Consultar al menos dos bases electrónicas especificando cuales y el rango de años. Establecer las palabras clave. Las búsquedas electrónicas deben complementarse con otras bases de datos.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
4. ¿Se emplea como criterio de inclusión su estado de publicación? Los autores deben establecer que buscaron artículos independientemente de su tipo de publicación. Los autores deben especificar si excluyeron o no algún estudio individual de la revisión sistemática por su estado de publicación, idioma, etc.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
5. ¿Se proporciona una lista de estudios incluidos y excluidos? Debe proporcionarse.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
6. ¿Se proporcionaron las características de los estudios incluidos? Debe incluir información original de los artículos acerca de los participantes, resultados y variables. Esta información debe presentarse agrupada en tablas.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
7. ¿Se evalúa y documenta la calidad metodológica de los estudios incluidos? Deben proporcionarse métodos de evaluación a priori como por ejemplo establecer como criterio de inclusión el solo incluir ensayos clínicos aleatorizados o también controlados. Para otro tipo de estudios, otros ítems alternativos serán relevantes.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
8. ¿Se emplea de forma adecuada la calidad científica de los artículos incluidos al formular las conclusiones? Los resultados de la calidad científica y el rigor metodológico deben considerarse en el análisis y en las conclusiones de la revisión, y deben hacerse explícitas al realizar recomendaciones.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
9. ¿Los métodos empleados en la síntesis cuantitativa de los datos fueron apropiados? Al combinar los resultados en el meta-análisis se debe realizar un test para determinar si los estudios son combinables, es decir, se debe evaluar su homogeneidad (por ejemplo test x2 y I2). Si existe heterogeneidad se debe elegir el modelo de efectos aleatorios y/o se debe tener en consideración si es apropiada dicha combinación.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
10. ¿Se evalúa el riesgo de sesgo de publicación? Se debe incluir la combinación de métodos visuales (gráfica de embudo o <i>Funnel Plot</i> entre otros) y/o estadísticos (Test de regresión de Egger)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica
11. ¿Se incluyen los potenciales conflictos de intereses? Las potenciales fuentes de financiación deben reflejarse tanto en los estudios incluidos como en el propio artículo de revisión sistemática.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No puedo contestar <input type="checkbox"/> No aplica

***NOTA ACLARATORIA:**

“No puedo contestar”, se refiere a cuando el ítem es relevante pero no ha sido descrito por los autores

“No aplica”, se refiere a cuando el ítem no es relevante, por ejemplo cuando realizar un meta-análisis no fue posible o no fue un objetivo de los autores

ANEXO 3

Herramienta ROBIS: Riesgo de sesgo de revisiones sistemáticas (Whiting et al. 2016)

	FASE 2. Identificación de áreas donde se hayan podido introducir sesgos en el proceso de revisión				FASE 3. Riesgo de Sesgo
	1. Criterios de elegibilidad	2. Identificación y selección de estudios	3. Extracción Datos y Evaluación Crítica	4. Síntesis y Hallazgos	5. Riesgo de Sesgo de la revisión
Preguntas	1.1 ¿La revisión se adhirió a objetivos y criterios de elegibilidad predefinidos?	2.1 ¿La búsqueda incluyó una cantidad apropiada de bases de datos /fuentes electrónicas para detectar estudios publicados y no publicados?	3.1 ¿Se realizaron esfuerzos por minimizar el error al recoger los datos?	4.1 ¿La síntesis estadística incluyó todos los estudios que debía incluir?	A) ¿Las consideraciones de los dominios 1 al 4 se tienen en cuenta en la interpretación de los resultados?
	1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron adecuados para esa pregunta?	2.2 ¿Se emplearon métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar estudios relevantes?	3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios para ser capaces de interpretar los resultados?	4.2 ¿Se presentaron los análisis predefinidos o explicados?	B) ¿Se considera apropiada la relevancia de los estudios identificados con respecto a la pregunta de investigación?
	1.3 ¿Los criterios de elegibilidad estuvieron libres de ambigüedad?	2.3 ¿Los términos de la búsqueda y su estructura fueron adecuados para encontrar la mayor cantidad de estudios posible?	3.3 ¿Se recogieron todos los datos relevantes de los estudios para ser empleados en la síntesis?	4.3 ¿Fue la síntesis apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, diseños de estudios y variables entre los estudios incluidos?	C) ¿Los revisores evitaron hacer énfasis en sus resultados en base a la significación estadística?
	1.4 ¿Los criterios de exclusión basados en las características del estudio fueron apropiados?	2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones de la búsqueda en cuanto a fecha, formato de publicación o idioma?	3.4 ¿Se analizó de forma apropiada la calidad metodológica o riesgo de sesgo de los estudios incluidos?	4.4 ¿Las diferencias entre los estudios fueron mínimas o fueron considerados en la síntesis?	
	1.5 ¿Los criterios de exclusión estuvieron basados en información apropiada?	2.5 ¿Se realizaron esfuerzos para minimizar errores en la selección de estudios?	3.5 ¿Se realizaron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgo?	4.5 ¿Fueron los resultados robustos, por ejemplo, como demostrado por el análisis de sensibilidad o gráfica de embudo?	
				4.6 ¿ Los sesgos de los estudios primarios fueron mínimos o considerados en la síntesis?	
Juicio de Sesgo	Consideraciones con respecto a los criterios de elegibilidad de la revisión.	Consideraciones con respecto a los métodos empleados para identificar y/o elegir estudios.	Consideraciones con respecto a los métodos empleados para recoger datos y evaluar críticamente los estudios.	Consideraciones con respecto a la síntesis.	Riesgo de sesgo de la revisión.

ANEXO 4

GRADE – Calidad de la evidencia y fuerza de recomendación (Guyatt et al. 2011)

Diseño de estudio	Calidad de la Evidencia	Disminuir el nivel	Aumentar el nivel
Ensayos clínicos aleatorizados →	Alta	Riesgo de Sesgo -1 Riesgo alto -2 Riesgo muy alto	Gran Efecto +1 Grande +2 Muy Grande
	Moderada	Inconsistencia -1 Importante -2 Muy importante	Dosis Respuesta +1 Evidencia de un gradiente
Estudios Observacionales →	Baja	Falta de dirección -1 importante -2 muy importante	Todos los posibles factores de confusión +1 si reducirían un efecto demostrado
	Muy baja	Imprecisión -1 importante -2 muy importante Sesgo de publicación -1 posible -2 muy posible	+1 indicarían un efecto espurio cuando los resultados no muestran un efecto

ANEXO 5

Información complementaria del Artículo #3 (Figuro et al. 2017)

- Apéndice S1: Estrategia de búsqueda.
- Apéndice S2: Estudios excluidos tras el análisis a texto completo y los principales motivos para la exclusión.
- Tabla S1: Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos.
- Tabla S2: Evaluación del riesgo de sesgo en series de casos prospectivas.
- Tabla S3: Características de los estudios incluidos

Appendix S1: Search strategy.

The following search terms were used:

For “intervention”:

- *Mechanical*

[MeSH terms]: toothbrushing OR toothbrushings OR dental devices, home care OR oral hygiene OR dental models

OR

[Text Words]: toothbrush OR toothbrushing OR tooth-brushing OR toothbrush* OR “plaque removal” OR “electric toothbrush” OR “manual toothbrushing” OR “manual toothbrush” OR “tooth cleaning” OR “oral hygiene” OR “dental hygiene” OR “dental hygiene practices” OR Interdental OR inter-dental OR interproximal OR inter-proximal OR floss OR flossing OR “Dental floss” OR “Dental tape” OR Superfloss OR Ultrafloss OR “Interdental cleaning devices” OR “Interproximal cleaning devices” OR toothpick* OR woodstick* OR “wooden interdental cleaner” OR “rubber interdental stimulator” OR “interdental stimulator” OR “gingival stimulator” OR “interproximal brushing” OR “interproximal brushes” OR “interproximal brush” OR “interproximal brush*” OR “interdental brushing” OR “interdental brushes” OR “interdental brush” OR “interdental brush*” OR proxabrush OR “interspace brushes” OR “interspace brush” OR “interspace brush*” OR “interspace brushing” OR OR “dental water jet” OR “water pik” OR OR waterpik OR “oral irrigation” OR “oral irrigator” OR “oral irrigation jet” OR “water jet irrigator” OR “monojet oral irrigator” OR “subgingival irrigation” OR “subgingival tip” OR “dental irrigator” OR “dental irrigation” OR airfloss OR softpick OR OR “power interdental cleaning” OR “electric interdental cleaning” OR “mechanical interdental cleaning”

- *Chemical*

[MeSH terms]: fluorides OR sodium fluoride OR xylitol OR chlorhexidine OR chlorhexidine gluconate OR Triclosan OR cetylpyridinium OR demopinol OR hexetidine

OR

[Text Word]: antimicrobial OR antiseptic OR dextranase OR mutanase OR protease OR lipase OR (glucose oxidase) OR amyloglucosidase OR triclosan OR delmopinol OR octapinol OR (sodium lauryl sulphate) OR (sodium peroxyborate) OR (sodium

peroxycarbonate) OR (hydrogen peroxide) OR zinc lactate OR (zinc citrate) OR (zinc sulphate) OR (zinc chloride) OR (stannous fluoride) OR (amine fluoride) OR (sodium fluoride) OR (sodium monofluorophosphate) OR sanguinarine OR camomile OR echinacea OR sage OR myrrh OR rhatany OR peppermint oil OR (essential oils) OR Listerine OR triclosan OR chlorhexidine OR alexidine OR OR xylitol OR octenidine OR (benzalkonium chloride) OR (cetylpyridinium chloride) OR hexetidine OR (povidone iodine) OR (acidified sodium chlorite) OR (chlorine dioxide) OR salifluor OR (polyhexamethylene biguanide hydrochloride) OR (herbal extracts) OR (*Melaleuca alternifolia*) OR (green tea extracts) OR sanguinaria OR (metal ions) OR (sodium dodecyl sulphate) OR (sodium dodecyl sulphate) OR enzymes

For “outcomes”:

- *Gingivitis*

[MeSH terms]: gingivitis OR periodontal index

OR

[Text Words]: gingivitis OR bleeding OR (bleeding on probing) OR (gingival bleeding)

- *Caries*

[MeSH terms]: dental caries OR root caries OR DMF index

OR

[Text Words]: (Caries increment) OR DMF OR DMFT OR DMFS OR Caries OR decays OR decay OR (non-cavitated lesions) OR (non cavitated caries) OR (dental white spots) OR (dental caries) OR (occlusal caries) OR (approximal caries) OR (initial caries lesions) OR (active non-cavitated lesion) OR (inactive non-cavitated lesions) OR (caries activity) OR (non-cavitated carious lesions) OR (cavitated caries)

Final search strategy:

- *Intervention (Mechanical OR Chemical)*
- *Outcome (gingivitis AND Caries)*
- *Intervention AND Outcome*

Limits: Humans

Language restricted to English. Hand-searching was performed on the reference lists of the selected studies and previously published systematic reviews.

Appendix 2. Excluded studies after full-text analysis and main reason for exclusion.

Total=61

REASON: Not related to plaque control (n=9)

(Rovelstad et al. 1958, Ripa et al. 1976, Cooke et al. 1983, Feldman et al. 1988, Duany et al. 1975, Swerdloff & Shannon 1969, Ashley & Sainsbury 1982, Kowash et al. 2000, Kuzmina & Ekstrand 2015)

REASON: Lack of caries outcomes (n=6)

(Furusawa et al. 2011, Nowjack-Raymer et al. 1995, Hoogendoorn & Moorer 1973, Ritsert & Binns 1967, Giertsen 1994, Julien 1994)

REASON: Lack of gingivitis outcomes (n=1)

(Plasschaert & Konig 1974)

REASON: Lack of plaque outcomes (n= 14)

(Giannattasio et al. 2015, Peng et al. 2004, Petersen et al. 2004, Gisselsson et al. 1983, Dolles & Gjermo 1980, Luoma et al. 1978, Badersten et al. 1975, Rugg-Gunn et al. 1973, Marthaler 1972, Fanning et al. 1968, Marthaler 1974, Manrikian et al. 2012, Spets-Happonen et al. 1991, Stecksen-Blicks & Gustafsson 1986)

REASON: No systemically-healthy patients (n=2)

(Lopez et al. 2013, Vasiliauskiene et al. 2007)

REASON: Less than 6-months of follow-up (n=5)

(Koch et al. 1973, Charugundla et al. 2015, Ainamo 1971, Hugoson et al. 1974, Ainamo & Holmberg 1974)

REASON: Not adequate study design (n=10)

(Volpe et al. 2002, Boyle et al. 2014, DeVizio 2008, Lindhe 1990, Held 1967, Davies 1963, Birkeland & Jorkjend 1975, Dale 1969, Payette et al. 1988, Medcalf 1983)

REASON: Subgingival periodontal treatment performed (n=14)

(Hugoson et al. 2003, Morishita et al. 2003, Axelsson et al. 1991, Budtz-Jorgensen & Thylstrup 1988, Klock et al. 1985, Axelsson & Lindhe 1978, Valderhaug & Heloe 1977, Axelsson & Lindhe 1981, Budtz-Jorgensen 1995, Budtz-Jorgensen 1994, Budtz-Jorgensen 1992, Hetland et al. 1982, Axelsson et al. 2004, McKendrick et al. 1968)

Referencias Apéndice 2 – Artículo #3 (Figuero et al. 2017)

- Ainamo, J. (1971) The effect of habitual toothcleansing on the occurrence of periodontal disease and dental caries. *Suomen Hammaslaakariseuran Toimituksia* **67**, 63-70.
- Ainamo, J. & Holmberg, S. M. (1974) The oral health of children of dentists. *Scandinavian Journal of Dental Research* **82**, 547-551.
- Ashley, F. P. & Sainsbury, R. H. (1982) Post-study effects of a school-based plaque control programme. *British Dental Journal* **153**, 337-338.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1978) Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. *Journal of Clinical Periodontology* **5**, 133-151.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981) Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults. Results after 6 years. *Journal of Clinical Periodontology* **8**, 239-248.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Nystrom, B. (1991) On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *Journal of Clinical Periodontology* **18**, 182-189.
- Axelsson, P., Nystrom, B. & Lindhe, J. (2004) The long-term effect of a plaque control program on tooth mortality, caries and periodontal disease in adults. Results after 30 years of maintenance. *Journal of Clinical Periodontology* **31**, 749-757.
- Badersten, A., Egelberg, J. & Koch, G. (1975) Effect of monthly prophylaxis on caries and gingivitis in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 1-4.
- Birkeland, J. M. & Jorkjend, L. (1975) Effect of mouth rinsing and toothbrushing with fluoride solutions on caries among Norwegian schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 201-207.
- Boyle, P., Koechlin, A. & Autier, P. (2014) Mouthwash use and the prevention of plaque, gingivitis and caries. *Oral Diseases* **20 Suppl 1**, 1-68.
- Budtz-Jorgensen, E. (1992) Prognosis of overdenture abutments in the aged: effect of denture wearing habits. *Community Dental Oral Epidemiology* **20**, 302-306.
- Budtz-Jorgensen, E. (1994) Effects of denture-wearing habits on periodontal health of abutment teeth in patients with overdentures. *Journal of Clinical Periodontology* **21**, 265-269.
- Budtz-Jorgensen, E. (1995) Prognosis of overdenture abutments in elderly patients with controlled oral hygiene. A 5 year study. *Journal of Oral Rehabilitation* **22**, 3-8.
- Budtz-Jorgensen, E. & Thylstrup, A. (1988) The effect of controlled oral hygiene in overdenture wearers. *Acta Odontologica Scandinavica* **46**, 219-215.
- Charugundla, B., Anjum, S. & Mocherla, M. (2015) Comparative effect of fluoride, essential oil and chlorhexidine mouth rinses on dental plaque and gingivitis in patients with and without dental caries: a randomized controlled trial. *International Journal of Dental Hygiene* **2**, 104-109.
- Cooke, V., Graham, S. R. & Sadles, M. C. (1983) Evaluation of a reinforced school-based dental health education program as provided by dental hygiene students. *Educational Directions for Dental Auxiliaries* **8**, 18-23.
- Dale, J. W. (1969) Toothbrushing frequency and its relationship to dental caries and periodontal disease. *Australian Dental Journal* **14**, 120-123.
- Davies, G. N. (1963) Social customs and habits and their effect on oral disease. *Journal of Dental Research* **2**, 209-232.
- DeVizio, W. (2008) The efficacy of a new dentifrice with caries, plaque, gingivitis, calculus, tooth whitening, and oral malodor benefits. *Journal of Clinical Dentistry* **19**, 79-80.
- Dolles, O. K. & Gjermo, P. (1980) Caries increment and gingival status during 2 years' use of chlorhexidine- and fluoride-containing dentifrices. *Scandinavian Journal of Dental Research* **88**, 22-27.
- Duany, L. F., Zinner, D. D., Mena, J. C. & Gonzalez, J. M. (1975) The effect of dextranase on oral health in children. *Journal of Preventive Dentistry* **2**, 23-27.
- Fanning, E. A., Gotjamanos, T. & Vowles, N. J. (1968) The use of fluoride dentifrices in the control of dental caries: methodology and results of a clinical trial. *Australian Dental Journal* **13**, 201-206.
- Feldman, C. A., Bentley, J. M. & Oler, J. (1988) The Rural Dental Health Program: long-term impact of two dental delivery systems on children's oral health. *Journal of Public Health Dentistry* **48**, 201-207.
- Furusawa, M., Takahashi, J., Isoyama, M., Kitamura, Y., Kashima, T., Ueshima, F., Nakahama, N., Araki, M., Rokukawa, Y., Takahashi, Y., Makiishi, T. & Yatabe, K. (2011) Effectiveness of dental checkups incorporating tooth brushing instruction. *Bulletin of Tokyo Dental College* **52**, 129-133.

- Giannattasio, A., Poggi, E., Migliorati, M., Mondani, P. M., Piccardo, I., Carta, P., Tomarchio, N. & Alberti, G. (2015) The efficacy of Italian guidelines in promoting oral health in children and adolescents. *European Journal of Paediatric Dentistry* **16**, 93-98.
- Giertsen, E. (1994) Effects of xylitol and fluoride on dental plaque formation, gingivitis, and salivary microflora. *Caries Research*, 197.
- Gisselsson, H., Bjorn, A. L. & Birkhed, D. (1983) Immediate and prolonged effect of individual preventive measures in caries and gingivitis susceptible children. *Swedish Dental Journal* **7**, 13-21.
- Held, A. J. (1967) A clinical survey about dental caries, periodontal diseases and oral hygiene in urban population in Iran. *Parodontologie and Academy Review* **1**, 159-192.
- Hetland, L., Midtun, N. & Kristoffersen, T. (1982) Effect of oral hygiene instructions given by paraprofessional personnel. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 8-14.
- Hoogendoorn, H. & Moorer, W. R. (1973) Lactoperoxidase in the prevention of plaque accumulation, gingivitis and dental caries. I. Effect on oral streptococci and lactobacilli. *Odontologisk Revy* **24**, 355-366.
- Hugoson, A., Koch, G., Thilander, H. & Hoogendoorn, H. (1974) Lactoperoxidase in the prevention of plaque accumulation, gingivitis and dental caries. 3. Effect of mouthrinses with amyloglucosidase and glucoseoxidase in the model system of experimental gingivitis and caries in man. *Odontologisk Revy* **25**, 69-80.
- Hugoson, A., Lundgren, D., Asklow, B. & Borgklint, G. (2003) The effect of different dental health programmes on young adult individuals. A longitudinal evaluation of knowledge and behaviour including cost aspects. *Swedish Dental Journal* **27**, 115-130.
- Julien, M. G. (1994) The effect of behaviour modification techniques on oral hygiene and gingival health of 10-year-old Canadian children. *International Journal of Paediatric Dentistry* **4**, 3-11.
- Klock, B., Serling, J., Kinder, S., Manwell, M. A. & Tinanoff, N. (1985) Comparison of effect of SnF₂ and NaF mouthrinses on caries incidence, salivary *S. mutans* and gingivitis in high caries prevalent adults. *Scandinavian Journal of Dental Research* **93**, 213-217.
- Koch, G., Edlund, K. & Hoogendoorn, H. (1973) Lactoperoxidase in the prevention of plaque accumulation, gingivitis and dental caries. II. Effect of mouthrinses with amyloglucosidase and glucoseoxidase on plaque accumulation on teeth in individuals on a sucrose diet. *Odontologisk Revy* **24**, 367-372.
- Kowash, M. B., Pinfield, A., Smith, J. & Curzon, M. E. (2000) Effectiveness on oral health of a long-term health education programme for mothers with young children. *British Dental Journal* **188**, 201-205.
- Kuzmina, I. & Ekstrand, K. R. (2015) Outcomes 18 years after implementation of a nonoperative caries preventive program--the Nexo-method--on children in Moscow, Russia. *Community Dental Oral Epidemiology* **43**, 308-316.
- Lindhe, J. (1990) Triclosan/copolymer/fluoride dentifrices: a new technology for the prevention of plaque, calculus, gingivitis and caries. *American Journal of Dentistry* **3 Spec No**, 53-54.
- Lopez, R. M., Uribe, M. R., Rodriguez, B. O. & Casasempere, I. V. (2013) Comparison between amine fluoride and chlorhexidine with institutionalized elders: a pilot study. *Gerodontology* **30**, 112-118.
- Luoma, H., Murtomaa, H., Nuuja, T., Nyman, A., Nummikoski, P., Ainamo, J. & Luoma, A. R. (1978) A simultaneous reduction of caries and gingivitis in a group of schoolchildren receiving chlorhexidine-fluoride applications. Results after 2 years. *Caries Research* **12**, 290-298.
- Manrikian, M. E., Markarian, M. M. & Vardanian, I. F. (2012) The state of periodontal and tooth tissues after the introduction of preventive measures among the children of Tavoush region, Republic of Armenia. *Georgian Medical News*, 33-36.
- Marthaler, T. M. (1972) Reduction of caries, gingivitis and calculus after eight years of preventive measures--observations in seven communities. *Helvetica Odontologica Acta* **16**, 69-83.
- Marthaler, T. M. (1974) Caries-inhibition by an amine fluoride dentifrice results after 6 years in children with low caries activity. *Helvetica Odontologica Acta* **18**, Suppl 8:35-44.
- McKendrick, A. J., Barbenel, L. M. & McHugh, W. D. (1968) A two-year comparison of hand and electric toothbrushes. *Journal of Periodontal Research* **3**, 224-231.
- Medcalf, G. W. (1983) The effect of school dental care on caries, oral hygiene, gingivitis, and calculus in western Australian children. *Australian Dental Journal* **28**, 239-242.
- Morishita, M., Sakemi, M., Tsutsumi, M. & Gake, S. (2003) Effectiveness of an oral health promotion programme at the workplace. *Journal of Oral Rehabilitation* **30**, 414-417.

- Nowjack-Raymer, R., Ainamo, J., Suomi, J. D., Kingman, A., Driscoll, W. S. & Brown, L. J. (1995) Improved periodontal status through self-assessment. A 2-year longitudinal study in teenagers. *Journal of Clinical Periodontology* **22**, 603-608.
- Payette, M., Plante, R. & L'Heureux, J. B. (1988) Comparison of dental caries and oral hygiene indices for 13-14 year old Quebec children between 1977 and 1984. *Journal of the Canadian Dental Association* **54**, 183-190.
- Peng, B., Petersen, P. E., Bian, Z., Tai, B. & Jiang, H. (2004) Can school-based oral health education and a sugar-free chewing gum program improve oral health? Results from a two-year study in PR China. *Acta Odontologica Scandinavica* **62**, 328-332.
- Petersen, P. E., Peng, B., Tai, B., Bian, Z. & Fan, M. (2004) Effect of a school-based oral health education programme in Wuhan City, Peoples Republic of China. *International Dental Journal* **54**, 33-41.
- Plasschaert, A. J. & Konig, K. G. (1974) The effect of information and motivation towards dental health, and of fluoride tablets on caries in schoolchildren. I. Increment over the initial 2-year experimental period. *International Dental Journal* **24**, 50-65.
- Ripa, L. W., Barenie, J. T. & Leske, G. S. (1976) The effect on professionally administered bi-annual prophylaxes on the oral hygiene, gingival health, and caries scores of school children. Two year study. *Journal of Preventive Dentistry* **3**, 22-26.
- Ritsert, E. F. & Binns, W. H., Jr. (1967) Adolescents brush better with an electric toothbrush. *Journal of Dentistry for Children* **34**, 354-358.
- Rovelstad, G. H., Geller, J. H. & Cohen, A. H. (1958) The hyaluronidase activity of saliva. II. The relationship of hyaluronidase activity to dental caries experience, gingivitis, and oral hygiene in young male adults. *Journal of Dental Research* **37**, 114-118.
- Rugg-Gunn, A. J., Holloway, P. J. & Davies, T. G. (1973) Caries prevention by daily fluoride mouthrinsing. Report of a three-year clinical trial. *British Dental Journal* **135**, 353-360.
- Spets-Happonen, S., Luoma, H., Forss, H., Kentala, J., Alaluusua, S., Luoma, A. R., Gronroos, L., Syvaoja, S., Tapaninen, H. & Happonen, P. (1991) Effects of a chlorhexidine-fluoride-strontium rinsing program on caries, gingivitis and some salivary bacteria among Finnish schoolchildren. *Scandinavian Journal of Dental Research* **99**, 130-138.
- Stecksen-Blicks, C. & Gustafsson, L. (1986) Impact of oral hygiene and use of fluorides on caries increment in children during one year. *Community Dental Oral Epidemiology* **14**, 185-189.
- Swerdloff, G. & Shannon, I. L. (1969) Feasibility of the use of stannous fluoride mouthwash in a school system. *ASDC Journal of Dentistry for Children* **36**, 363-368.
- Valderhaug, J. & Heloe, L. A. (1977) Oral hygiene in a group of supervised patients with fixed prostheses. *Journal of Periodontology* **48**, 221-224.
- Vasiliauskiene, I., Milciuviene, S., Bendoraitiene, E., Narbutaite, J., Slabsinskiene, E. & Andruskeviciene, V. (2007) Dynamics of pregnant women's oral health status during preventive programme. *Stomatologija* **9**, 129-136.
- Volpe, A. R., Petrone, M. E., Prencipe, M. & DeVizio, W. (2002) The efficacy of a dentifrice with caries, plaque, gingivitis, tooth whitening and oral malodor benefits. *Journal of Clinical Dentistry* **13**, 55-58.

Table S1. Evaluation of the risk of bias in individual studies, as suggested by the Cochrane reviewers' handbook and by the CONSORT statement: study design, selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias and other potential source of bias, categorized by plaque control regimen: 1A) Efficacy of professional toothcleaning; 1B) Frequency of professional toothcleaning; 1C) Combined effect of professional tooth cleaning and OHI; 1D) Combined effect of professional tooth cleaning and fluorides; 2) Motivation and OHI without professionally tooth cleaning; 3A) Manual vs powered toothbrushes; 3B) Toothbrushing with/without fluoride; 4) Chemical plaque control.

Regimen	Reference	Study design		Selection bias		Performance bias		Detection bias		Attrition bias		Reporting bias		Other potential source of bias	
		Design	Design (specific)	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants/personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete data outcome	Reporting bias	Funding					
Mechanical plaque control															
1A	Lindhe & Axelsson (1973), Axelsson & Lindhe (1974), Lindhe et al. (1975), Axelsson & Lindhe (1977)	CCT	Parallel	✖	?	✖	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	
1A	Hamp et al. (1978)	CCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	
1A	Kjaerheim et al. (1980)	RCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	
1A	Ashley & Sainsbury (1981) ^{\$}	RCT	Parallel	?	?	✖	✓	✓	?	✓	?	✓	?	Public	
1A	Klimek et al. (1985)	CCT	Parallel	?	?	✖	✓	✓	?	✓	?	✓	?	?	
1A	Ekstrand et al. (2000)	CCT	Parallel	?	?	✖	✖	✓	?	✓	?	?	?	?	
1B	Hamp & Johansson (1982)	RCT	Parallel	?	?	✖	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	
1B	Hamp et al. (1984)	RCT	Parallel	?	?	✖	?	✓	?	✓	?	✓	?	?	
1C	Horowitz et al. (1976, 1977, 1980)	RCT	Parallel	?	?	✖	✓	✓	?	✓	?	✓	?	Public	
1C	Axelsson & Lindhe (1981)	RCT	Split mouth	?	?	✖	?	?	?	?	?	?	?	?	
1D	Axelsson & Lindhe (1975)	CCT	Parallel	✖	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	
1D	Zickert et al. (1982)	RCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	
2	Fischman et al. (1977)	CCT	Parallel	✖	✖	✖	?	?	?	?	?	✓	?	Public	
2	Melsen & Agerbaek (1980)	RCT	Parallel	?	?	✖	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public and industry	
2	van Palenstein Helderman et al. (1997)	RCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	✓	?	Public	
2	Zanin et al. (2007)	RCT	Parallel	✓	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	?	
2	Mbawalla et al. (2013)	RCT	Parallel	✓	?	✓	?	✓	?	✓	?	✓	?	Public	
2	Angelopoulou et al. (2015)	CCT	Parallel	✖	✓	✓	✓	✓	?	✓	?	✓	?	Industry	
3A	Willershausen & Watermann (2001)	CCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	✓	?	Self-funded	
3B	Murray & Shaw (1980)	RCT	Parallel	✖	✓	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	?	
3B	Andlaw & Tucker (1975)	RCT	Parallel	?	✓	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	Industry	
Chemical plaque control															
4	Lang et al. (1982)	CCT	Parallel	✖	?	✓	✖	✓	?	✓	?	?	?	Industry	
4	Johansen et al. (1975)	RCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	✓	?	?	
4	Axelsson et al. (1976) ^{&}	RCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	?	
4	Emilsson et al. (1982) ^{&}	CCT	Parallel	?	?	✓	✓	✓	?	✓	?	?	?	Public	

RCT, Randomized Clinical Trial; CCT, Controlled Clinical Trial; NA, not applied; \$ and: the second-study represent the follow-up study without further treatment; &: the second study represent a subpopulation from the oldest study.

✓, Low risk of bias; ✖, High risk of bias; ?, Unclear risk of bias.

Table S2: Evaluation of risk of bias in prospective case series. Modification of the Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Total score obtained by the sum of stars (*)

References	Representativeness of the exposed cohort	Ascertainment of exposure	Assessment of outcome	Follow-up long enough for the outcome of interest	Adequacy of follow up
Chambrone & Chambrone (2011)	*	*		*	*
Petersen (1989)		*		*	*

Table S3. Study characteristics: ethical aspects, registration of the clinical trial, sample size calculation and/or power analysis, calibration and reproducibility of examiners, categorized by plaque control regimen: 1A) Efficacy of professional toothcleaning; 1B) Frequency of professional toothcleaning; 1C) Combined effect of professional tooth cleaning and OHI; 1D) Combined effect of professional tooth cleaning and fluorides; 2) Motivation and OHI without professionally tooth cleaning; 3A) Manual vs powered toothbrushes; 3B) Toothbrushing with/without fluoride; 4) Chemical plaque control.

Regimen	Reference	Ethical Committee	Informed Consent	Adhering to CONSORT	Registration of the Clinical Trial	Sample Size Calculation and/or Power Analysis	Calibration	Reproducibility
Mechanical plaque control								
1A	Lindhe & Axelsson (1973); Axelsson & Lindhe (1974); Lindhe et al. (1975) and Axelsson & Lindhe (1977)	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR
1A	Hamp et al. (1978)	NR	NR	NA	NR	No	Yes	Yes
1A	Kjaerheim et al. (1980)	NR	NR	NA	NR	No	Yes	Yes
1A	Ashley & Sainsbury (1981)	NR	NR	NA	NR	No	NR	Yes
1A	Klimek et al. (1985)	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR
1A	Petersen (1989)	NR	NR	NA	NR	No	Yes	Yes
1A	Ekstrand et al. (2000) [§]	NR	NR	NR	NR	Yes	Yes	Yes
1A	Chambrone & Chambrone (2011)	Yes	Yes	NA	NR	No	NR	NR
1B	Hamp & Johansson (1982)	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR
1B	Hamp et al. (1984)	NR	NR	NA	NR	No	Yes	Yes
1C	Horowitz et al. (1976; 1977 and 1980)	NR	Yes	NA	NR	No	NR	NR
1C	Axelsson & Lindhe (1981)	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR
1D	Axelsson & Lindhe (1975)	NR	NR	NA	NR	No	NR	Yes
1D	Zickert et al. (1982)	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR
2	Fischman et al. (1977)	NR	NR	NA	NR	No	Yes	Yes
2	Melsen & Agerbaek (1980)	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR
2	van Palenstein Helderman et al. (1997)	NR	NR	NA	NR	No	NR	Yes
2	Zanin et al. (2007)	Yes	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes
2	Mbawalla et al. (2013)	Yes	Yes	NR	NR	Yes	Yes	Yes
2	Angelopoulou et al. (2015)	Yes	Yes	NR	Yes	Yes	Yes	Yes
3A	Willershausen & Watermann (2001)	NR	NR	NR	NR	No	NR	NR
3B	Murray & Shaw (1980)	NR	NR	NA	NR	No	NR	Yes
3B	Andlaw & Tucker (1975)	NR	Yes	NA	NR	No	Yes	Yes
Chemical plaque control								
4	Lang et al. (1982)	NR	Yes	NA	NR	No	NR	Yes
4	Johansson et al. (1975)	NR	Yes	NA	NR	No	Yes	Yes
4	Axelsson et al. (1976) [§]	NR	NR	NA	NR	No	NR	Yes
4	Emilsson et al. (1982) [§]	NR	NR	NA	NR	No	NR	NR

[§] the second study represent a subpopulation from the previous study; NR, not reported; NA, not applied (CONSORT was created on August 1996).

Referencias Tablas S1, S2 y S3 – Artículo #3 (Figuero et al. 2017)

- Andlaw, R. J. & Tucker, G. J. (1975) A dentifrice containing 0.8 per cent sodium monofluorophosphate in an aluminium oxide trihydrate base. A 3-year clinical trial. *British Dental Journal* **138**, 426-432.
- Angelopoulou, M. V., Kavvadia, K., Taoufik, K. & Oulis, C. J. (2015) Comparative clinical study testing the effectiveness of school based oral health education using experiential learning or traditional lecturing in 10 year-old children. *BMC Oral Health* **15**, 51.
- Ashley, F. P. & Sainsbury, R. H. (1981) The effect of a school-based plaque control programme on caries and gingivitis. A 3-year study in 11 to 14-year-old girls. *British Dental Journal* **150**, 41-45.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1974) The effect of a preventive programme on dental plaque, gingivitis and caries in schoolchildren. Results after one and two years. *Journal of Clinical Periodontology* **1**, 126-138.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1975) Effect of fluoride on gingivitis and dental caries in a preventive program based on plaque control. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 156-160.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1977) The effect of a plaque control program on gingivitis and dental caries in schoolchildren. *Journal of Dental Research* **56 Spec No**, C142-148.
- Axelsson, P. & Lindhe, J. (1981) Effect of oral hygiene instruction and professional toothcleaning on caries and gingivitis in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **9**, 251-255.
- Axelsson, P., Lindhe, J. & Waseby, J. (1976) The effect of various plaque control measures on gingivitis and caries in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **4**, 232-239.
- Chambrone, L. A. & Chambrone, L. (2011) Results of a 20-year oral hygiene and prevention programme on caries and periodontal disease in children attended at a private periodontal practice. *International Journal of Dental Hygiene* **9**, 155-158.
- Ekstrand, K. R., Kuzmina, I. N., Kuzmina, E. & Christiansen, M. E. (2000) Two and a half-year outcome of caries-preventive programs offered to groups of children in the Solntsevsky district of Moscow. *Caries Research* **34**, 8-19.
- Emilson, C. G., Axelsson, P. & Kallenberg, L. (1982) Effect of mechanical and chemical plaque control measures on oral microflora in schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 111-116.
- Fischman, S. L., English, J. A., Albino, J. E., Bissell, G. D., Greenberg, J. S., Juliano, D. B., O'Shea, R. M. & Slakter, M. J. (1977) A comprehensive caries control program--design and evaluation of the clinical trial. *Journal of Dental Research* **56 Spec No**, C99-103.
- Hamp, S. E. & Johansson, L. A. (1982) Dental prophylaxis for youths in their late teens. I. Clinical effect of different preventive regimes on oral hygiene, gingivitis and dental caries. *Journal of Clinical Periodontology* **9**, 22-34.
- Hamp, S. E., Johansson, L. A. & Karlsson, R. (1984) Clinical effects of preventive regimens for young people in their early and middle teens in relation to previous experience with dental prevention. *Acta Odontologica Scandinavica* **42**, 99-108.
- Hamp, S. E., Lindhe, J., Fornell, J., Johansson, L. A. & Karlsson, R. (1978) Effect of a field program based on systematic plaque control on caries and gingivitis in schoolchildren after 3 years. *Community Dental Oral Epidemiology* **6**, 17-23.
- Horowitz, A. M. (1980) Oral hygiene measures. *Journal of the Canadian Dental Association* **46**, 43-46.
- Horowitz, A. M., Suomi, J. D., Peterson, J. K. & Lyman, B. A. (1977) Effects of supervised daily dental plaque removal by children: II. 24 months' results. *Journal of Public Health Dentistry* **37**, 180-188.
- Horowitz, A. M., Suomi, J. D., Peterson, J. K., Voglesong, R. H. & Mathews, B. L. (1976) Effects of supervised daily dental plaque removal by children: first-year results. *Journal of Public Health Dentistry* **36**, 193-200.
- Johansen, J. R., Gjermo, P. & Eriksen, H. M. (1975) Effect of 2-years' use of chlorhexidine-containing dentifrices on plaque, gingivitis, and caries. *Scandinavian Journal of Dental Research* **83**, 288-292.
- Kjaerheim, V., von der Fehr, F. R. & Poulsen, S. (1980) Two-year study on the effect of professional toothcleaning on schoolchildren in Oppegard, Norway. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 401-406.
- Klimek, J., Prinz, H., Hellwig, E. & Ahrens, G. (1985) Effect of a preventive program based on professional toothcleaning and fluoride application on caries and gingivitis. *Community Dental Oral Epidemiology* **13**, 295-298.

- Lang, N. P., Hotz, P., Graf, H., Geering, A. H., Saxer, U. P., Sturzenberger, O. P. & Meckel, A. H. (1982) Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. A longitudinal clinical trial. *Journal of Periodontal Research* **17**, 101-111.
- Lindhe, J. & Axelsson, P. (1973) The effect of controlled oral hygiene and topical fluoride application on caries and gingivitis in Swedish schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **1**, 9-16.
- Lindhe, J., Axelsson, P. & Tollskog, G. (1975) Effect of proper oral hygiene on gingivitis and dental caries in Swedish schoolchildren. *Community Dental Oral Epidemiology* **3**, 150-155.
- Mbawalla, H., Masalu, J. R., Masatu, M. & Astrom, A. N. (2013) Changes in adolescents' oral health status following oral health promotion activities in Tanzania. *Acta Odontologica Scandinavica* **71**, 333-342. doi:10.3109/00016357.2012.680907.
- Melsen, B. & Agerbaek, N. (1980) Effect of an instructional motivation program on oral health in Danish adolescents after 1 and 2 years. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 72-78.
- Murray, J. J. & Shaw, L. (1980) A 3-year clinical trial into the effect of fluoride content and toothpaste abrasivity on the caries inhibitory properties of a dentifrice. *Community Dental Oral Epidemiology* **8**, 46-51.
- Petersen, P. E. (1989) Evaluation of a dental preventive program for Danish chocolate workers. *Community Dental Oral Epidemiology* **17**, 53-59.
- van Palenstein Helderman, W. H., Munck, L., Mushendwa, S., van't Hof, M. A. & Mrema, F. G. (1997) Effect evaluation of an oral health education programme in primary schools in Tanzania. *Community Dental Oral Epidemiology* **25**, 296-300.
- Willershausen, B. & Watermann, L. (2001) Longitudinal study to assess the effectivity of electric and manual toothbrushes for children. *European Journal of Medical Research* **6**, 39-45.
- Zanin, L., Meneghim, M. C., Assaf, A. V., Cortellazzi, K. L. & Pereira, A. C. (2007) Evaluation of an educational program for children with high risk of caries. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry* **31**, 246-250.
- Zickert, I., Lindvall, A. M. & Axelsson, P. (1982) Effect on caries and gingivitis of a preventive program based on oral hygiene measures and fluoride application. *Community Dental Oral Epidemiology* **10**, 289-295.

